

**DIE FETALE INTRATRACHEALE  
LUNGENFLÜSSIGKEITSDYNAMIK**

**Eine Doppler-sonographische Studie der Atembewegungen  
beim menschlichen Fetus und im Tierexperiment**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach

Gynäkologie und Geburtshilfe

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Dr. med. Karim Djaffar Kalache

geboren am 27. September 1963 in Berlin

Präsident: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Meyer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Eingereicht am: 03.01.2000

Verteidigt am: 17.10.2000

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. A Huch

2. Prof. Dr. med. E Merz

## **Abstrakt:**

In dieser Arbeit werden die intratrachealen Doppler-Flußparameter während der FAB bei 47 gesunden menschliche Feten im zweiten und dritten Trimenon analysiert. Die Dauer der Inspiration, die Dauer der Expiration sowie die Atemfrequenz unterlagen zwischen den einzelnen Gruppen nur geringen Veränderungen. Wir konnten zwischen der 24. und der 35. SSW einen signifikanten Anstieg des medianen intratrachealen Flußvolumens während der regelmäßigen FAB mit zunehmendem Gestationsalter nachweisen. Das fetale Atemzugvolumen fiel dagegen nach der 36. SSW ab. Die Differenz zwischen dem inspiratorischen Flußvolumen und dem expiratorischen zeigte einen interessanten Verlauf mit einer positiven Bilanz in den ersten vier Gruppen (20.–35. SSW) und eine negative Bilanz in der letzten Gruppe (36.–40. SSW). Dies könnte bedeuten, daß nach der 36. SSW während der ausgewählten Atemepisoden tendenziell mehr Flüssigkeit aus- als eingeatmet wurde.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß in den letzten Wochen vor der Geburt eine wichtige Umstellung der fetalen Ventilation stattfindet, die einen Abfall der Lungenflüssigkeit bewirkt. Ferner konnten wir zeigen, daß die Trachea beim Schafsfeten sonographisch darstellbar ist. Es konnte ferner gezeigt werden, daß die mittels hochauflösender Sonographie durchgeführten Trachealmessungen mit den pathologischen Messungen übereinstimmten.

**Schlagworte:** Fetale Atembewegungen, Doppler, Ultraschall, Fetus

## **Abstract:**

Assessment of tracheal fluid flow was obtained in 47 healthy human fetuses (GA 20-40 weeks) in which FBM were seen by B-Mode scan. Color Doppler was applied to visualise the tracheal fluid flow, followed by spectral Doppler to record the velocity waveforms. The breathing rate, the inspiration and expiration time and the volume obtained by integration of the tracheal fluid flow displaced during fetal breathing were calculated. The fetal breathing rate was not different between the groups. Both the time of inspiration and expiration showed a significant increase at 24 weeks followed by a constant course until Term. The volume of tracheal fluid flow moved during inspiration ( $V_i$ ) and expiration ( $V_e$ ) increased until 35 weeks followed by a flattening until term suggesting either a reduction of lung liquid production or a diminished lung liquid volume. The median difference between  $V_i$  and  $V_e$  was positive in the first four age groups and negative in the last one, suggesting that mature fetuses have the tendency to expire more than to inspire.

We furthermore showed that in the ovine fetus at mid-gestation shows that optimal views of the fetal trachea allowing accurate measurements can be obtained in almost all the cases.

**Keywords:** Fetal breathing movements, Doppler, Ultrasonography, Fetus

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>3</b>
<b>ABKÜRZUNGEN UND DEFINITIONEN .....</b>	<b>6</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
1.1. HISTORISCHER ÜBERBLICK .....	8
1.2. FETALE LUNGE .....	10
1.2.1. <i>Lungenwachstum</i> .....	10
1.2.2. <i>Lungenflüssigkeit</i> .....	12
1.2.3. <i>Fetale Atembewegungen</i> .....	14
1.2.4. <i>Intrathorakaler Druck</i> .....	15
1.2.5. <i>Lungenreifung</i> .....	15
1.3. UNTERSUCHUNGSMETHODEN DER FETALEN LUNGE .....	16
1.3.1. <i>Bestimmung der Lungenreife</i> .....	17
1.3.2. <i>Messung der Lungengröße</i> .....	18
1.3.3. <i>Untersuchung der Lungenhämodynamik</i> .....	19
1.4. FETALE ATEMBEWEGUNGEN .....	19
1.4.1. <i>Steuermechanismen</i> .....	20
1.4.2. <i>Untersuchungsmethoden</i> .....	22
1.4.3. <i>Klinische Relevanz</i> .....	23
1.5. FETALE VENTILATION .....	24
1.5.1. <i>Nasopharyngeale Ventilation</i> .....	25
1.5.2. <i>Tracheale Ventilation</i> .....	26
1.5.3. <i>Fetale Atemwege</i> .....	29
1.6. DOPPLER-SONOGRAPHIE .....	31
1.6.1. <i>PW-Doppler-Sonographie</i> .....	31
1.6.2. <i>Farb-Doppler-Sonographie</i> .....	33
1.6.3. <i>Sicherheitsaspekte</i> .....	34
<b>2. ÜBERLEGUNGEN UND ZIELE .....</b>	<b>35</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODE .....</b>	<b>37</b>
3.1. UNTERSUCHUNGEN AM MENSCHLICHEN FETUS .....	37
3.1.1. <i>Patienten</i> .....	37
3.1.2. <i>Datenerhebung</i> .....	39
3.1.3. <i>Datenanalyse</i> .....	41
3.1.4. <i>Ventilationsparameter</i> .....	42
3.1.5. <i>Statistische Auswertung</i> .....	43
3.2. TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN .....	43
3.2.1. <i>Erhebung und Analyse der Daten</i> .....	44
3.2.2. <i>Geräte</i> .....	45
3.2.3. <i>Statistische Auswertung</i> .....	46

<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>47</b>
4.1. FETALE VENTILATIONSPARAMETER	47
4.2. TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN	54
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>59</b>
5.1. TRACHEALFLUßGESCHWINDIGKEIT	59
5.1.1. <i>Ableitung der Trachealflußgeschwindigkeiten</i>	59
5.1.2. <i>Zeitparameter</i>	60
5.1.3. <i>Atemfrequenz</i>	61
5.1.4. <i>Atemzugvolumen</i>	62
5.1.5. <i>Veränderung des Atemzugvolumens vor der 35. SSW</i>	65
5.1.6. <i>Veränderung des Atemzugvolumens nach der 35. SSW</i>	66
5.1.7. <i>Differenz zwischen Ein- und Ausatmung</i>	68
5.1.8. <i>Klinische Relevanz</i>	68
5.2. TECHNISCHE EINSCHRÄNKUNGEN UND LÖSUNGEN	70
5.2.1. <i>Messungen des intratrachealen Flußvolumens</i>	70
5.2.2. <i>Tierexperimentelle Untersuchungen</i>	72
<b>6. SCHLUSSFOLGERUNGEN</b>	<b>75</b>
<b>7. ZUKUNFTSASPEKTE</b>	<b>77</b>
<b>8. LITERATUR</b>	<b>79</b>

## DANKSAGUNG

---

Die vorliegende Arbeit entstand an der Abteilung Pränatale Medizin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Charité der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Campus Charité Mitte. Die Verbindung von Forschung und klinischer Tätigkeit an einer medizinischen Einrichtung ist nicht immer selbstverständlich. Mein herzlicher Dank geht daher an alle Kolleginnen und Kollegen der Universitätsfrauenklinik der Charité, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein aufrichtiges Dankgefühl geht an die Direktoren der Universitätsfrauenklinik der Charité, Herrn Professor Hans Bayer, Herrn Professor Hans Ulrich Lau (†) und Herrn Professor Werner Lichtenegger, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit während und nach meiner Facharztausbildung permanent unterstützt haben.

Diese Arbeit wäre nie entstanden ohne die Zustimmung und den Beistand meines Tutors Herrn Professor Rainer Bollmann, Leiter der Abteilung Pränatale Medizin. Er hat nicht nur den Stein ins Rollen gebracht, indem er mir die Möglichkeit gab, an seiner Abteilung tätig zu sein, sondern auch von Anfang an zu meinem Verständnis, aber auch zu meiner Begeisterung für die Ultraschalltechnik entscheidend beigetragen. Sein ständiges Bemühen, mich mit den modernsten Ultraschall- und Computertechnologien vertrautzumachen, waren ein entscheidender Faktor für diese Arbeit.

Meine besondere Verbundenheit gilt meinem Freund Herrn Privat Dozent Dr. med. Rabih Chaoui, Oberarzt der Abteilung Pränatale Medizin. Er hat mir das wissenschaftliche Denken vermittelt und somit ausschlaggebend bei der Durchführung der Studien durch zahlreiche positive und kritische Hinweise eine unschätzbare Hilfe geleistet. Sein Sinn für Perfektion und seine ausgedehnten Kenntnisse auf dem Gebiet der

Pränatalmedizin haben zur Qualität meiner wissenschaftlichen Veröffentlichungen, Vorträge und dieser Monographie enorm beigetragen. Er hat sich weder während unserer Freizeit noch während der langen Nachtdienste, die wir gemeinsam verbrachten, dem Gespräch entzogen. Zahlreiche Ideen dieser Arbeit sind während der unendlichen konstruktiven Diskussionen entstanden.

Weiterhin möchte ich die Hilfestellung in allen technischen Fragen von Herrn Dr. Nghia Nguyen-Dobinsky, die Unterstützung der Hebammen und Schwestern der Abteilung Pränatale Medizin bei der Untersuchung der Patientinnen, aber auch dafür, daß immer für eine gute Arbeitsstimmung gesorgt wurde, sowie die Unterstützung des Teams der Chirurgischen Bibliothek dankend herausstellen. Ich danke außerdem allen Patientinnen, die sich für den klinischen Part der Arbeit freundlicherweise für die Ultraschalluntersuchungen zur Verfügung gestellt haben.

Der tierexperimentelle Teil dieser Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit dem *Fetal and Neonatal Research Group* des *Department of Obstetrics and Gynaecology der University College London Medical School* in London durchgeführt. Stellvertretend für viele andere möchte ich folgende Personen hervorheben, die durch ihr Vertrauen in meine Forschungsthematik der Sache stets gedient haben: Professor Charles Rodeck, der mir die Möglichkeit gab, in seiner Einrichtung klinisch und wissenschaftlich tätig zu sein, und Professor Mark Adrian Hanson, der mich in die spannende Welt der experimentellen fetalen Physiologie eingeführt hat. Ich habe während meines Aufenthaltes in London viele neue Freunde kennengelernt, die mir beim praktischen Durchführen der tierexperimentellen Untersuchungen immer zur Seite standen. Mein besonderer Dank an dieser Stelle geht an Professor Torvid Kiserud aus Bergen (Norwegen), Jim Newman aus London und Dr. Hidenury Nishina aus Tokyo.

Die Sprache ist ohne Zweifel eines der wichtigsten Instrumente des wissenschaftlichen Denkens. Ich möchte daher die tatkräftige Hilfe von Frau Dagmar Magerstädt bei der Anfertigung dieser Arbeit dankend herausstellen.

Bei der Erstellung dieser Arbeit habe ich sehr oft an mein Studium an der Universität Algier zurückgedacht. Mein Dank geht daher an meine damaligen Lehrer für ihre Offenheit, ihr Engagement und die Liebe zum Beruf. Meine Weiterentwicklung als Arzt und Wissenschaftler ist entscheidend mit dieser Phase meines Lebens verbunden.

Letztendlich möchte ich mich bei meiner lieben Familie und bei allen, die mir nahe stehen meinen herzlichen Dank ausdrücken. Ich möchte vor allem meiner Partnerin Christine für ihre Begleitung in leichten, aber auch in schwierigen Zeiten danken. Ohne ihren Beistand in jeder Hinsicht wäre diese Arbeit mit Sicherheit nicht entstanden.

London, 7. November 1999

Karim Djaffar Kalache

## ABKÜRZUNGEN UND DEFINITIONEN

---

**Atemepisode:** besteht aus mehreren Atemzyklen.

**Atemphase:** definiert eine Inspiration bzw. eine Expiration.

**Atemzyklus:** besteht aus zwei Atemphasen: Inspiration und Expiration.

**FAB:** Fetale Atembewegungen.

**MHz:** Megahertz.

**min:** Minuten.

**ml:** Milliliter.

**mm Hg:** Millimeter Quecksilbersäule.

**paCO<sub>2</sub>:** arterieller Kohlendioxidpartialdruck.

**SA:** Standardabweichung.

**sec:** Sekunden.

**SSW:** Schwangerschaftswoche. Das fetale Alter wird einheitlich in vollendeter Schwangerschaftswoche nach der letzten Regel ausgedrückt.

**SV:** Sample Volumen.

**TD:** Trachealdurchmesser.

**TVI:** integrierte intensitätsgewichtete maximale Geschwindigkeit (*time velocity integral*).

**V<sub>Max</sub> (t):** maximale Doppler-Frequenzverschiebungen zu einem bestimmten Zeitpunkt t.

**V<sub>Max</sub> (TA):** über einen Zyklus gemittelte maximale Doppler-Frequenzverschiebung.



$V_{\text{Mean}}(\mathbf{t})$ : die intensitätsgewichtete mittlere Doppler-Frequenzverschiebung repräsentiert die durchschnittliche Doppler-Frequenzverschiebung im Gefäßquerschnitt zu einem bestimmten Zeitpunkt  $t$ .

$V_{\text{Mean}}(\mathbf{TA})$ : die über einen Zyklus zeitgemittelte maximale Doppler-Frequenzverschiebung. Diese Größe stellt die Basis quantitativer Blutströmungsmessung dar.

# 1. EINLEITUNG

---

## 1.1. Historischer Überblick

« Das Einsetzen der Lungenatmung bedeutet eine Revolution im Organismus, wie er sie im späteren Leben nie wieder durchmacht », so beschreibt Walter Stoeckel (1961) in seinem Lehrbuch für Geburtshilfe das erste beobachtete Lebenszeichen eines menschlichen Wesens. Die staunende und mitunter ängstliche Wahrnehmung der Atmung eines Neugeborenen durch seine Eltern und Geschwister ist uns Geburtshelfern ein wohl familiäres Bild. Wir wissen auch, daß dies seine Berechtigung hat, denn von nun an kann die kleinste Abweichung oder Störung dieser vitalen Funktion mit fatalen Konsequenzen verbunden sein.

Weniger bekannt ist, daß die Atmung eine der ersten Aktivitäten ist, die in utero einsetzt. Obwohl fetale Atembewegungen (FAB) vor über 100 Jahren beschrieben worden sind, wird immer noch angenommen, daß die Lunge erst mit der Geburt ihre Funktion aufnimmt. Tatsächlich erklärte erstaunlicherweise der Gynäkologe Ahlfeld schon 1888: «...bei fortschreitender, intrauteriner Atemvertiefung kann es gelegentlich zu einem Schrei des Kindes schon im Mutterleib kommen...». Nachdem er zwei Jahre später Atembewegungen des Feten als rhythmische, wellenförmige Bewegungen der Bauchdecke der Mutter kymographisch registriert und richtig interpretiert hatte (Ahlfeld 1890), erfolgte in den folgenden 80 Jahren eine heftige Kontroverse, ob der Fetus physiologischerweise atmet oder nicht.

Erst 1970 wurde der gesuchte Nachweis von Geoffrey Dawes, Vater der modernen fetalen Physiologie, erbracht (Dawes u. Mitarb. 1970). Bei fetalen Lämmern wurden über langliegende implantierte Katheter die ersten Aufzeichnungen einer normalen intrauterinen Atembewegung abgeleitet. Diese Beobachtung führte zu einer Wiederentdeckung und

Untersuchung der FAB durch mehrere Arbeitsgruppen unabhängig voneinander (Dawes u. Mitarb. 1972, 1973; Maloney u. Mitarb. 1975, Bahroic und Chernick 1975). Gleichzeitig konnte mit Einführung der A-Bild-Ultraschalltechnik der Nachweis der FAB beim menschlichen Feten erbracht werden (Boddy und Robinson 1971; Dawes u. Mitarb. 1972; Farman u. Mitarb. 1975).

Die Voraussetzungen für klinische Untersuchungen der FAB beim menschlichen Feten wurden jedoch erst mit Einführung der B-Bild-Ultraschalltechnik geschaffen, die ab Mitte der 70er Jahre zur Anwendung kam (Gennser und Hathorn 1979; Gennser und Marsal 1979). Die Registrierung der menschlichen FAB basierte lange hauptsächlich auf der Beobachtung der rhythmischen Veränderungen des Durchmessers der fetalen Brustwand (Fox und Hohler 1977; Timor-Tritsch u. Mitarb. 1980; Trudinger und Knight 1980; Natale u. Mitarb. 1985). Es konnte infolgedessen gezeigt werden, daß die spontanen menschlichen FAB in ihrer Frequenz und Regularität episodisch, zum Teil oberflächlich und sehr variabel sind. Zahlreiche Studien zur diagnostischen Wertigkeit der FAB kamen daher zu widersprüchlichen Aussagen (Fox und Moessinger 1985; Moessinger u. Mitarb. 1987). Es fehlte eine Aufzeichnungsmethode, die eine akkurate Registrierung von Frequenz, Dauer und Amplitude der einzelnen Atemphasen (Inspiration und Expiration) und damit die Identifikation pathologischer Muster erlaubte. Diese Fragestellung wurde daher hauptsächlich im Tierexperiment untersucht.

Es sind durch die Entwicklung implantierbarer Sensoren günstige Voraussetzungen geschaffen worden. Diese gelten nach wie vor als die Standardmethode, um die FAB im Tierexperiment zu untersuchen (Hanson u. Mitarb. 1994; Kuipers u. Mitarb. 1997a). Zahlreiche Erkenntnisse über die Physiologie und Pathophysiologie der FAB konnten so gewonnen werden. Es konnte zum Beispiel bereits Anfang der 70er Jahre gezeigt werden, daß Schafsfeten, ähnlich wie bei der postnatalen Ventilation, während der Atemaktivität eine geringe Flüssigkeit Volumen von circa 1 ml pendelartig in der Trachea bewegen (Dawes u. Mitarb. 1972; Maloney u. Mitarb. 1975).

Die rasante Entwicklung der Ultraschallsysteme mit Einführung hochsensitiver Spektral- und Farb-Doppler-Techniken ermöglichte schon Mitte der 80er Jahre die Darstellung dieses Phänomens in den oberen Atemwegen von menschlichen Feten. Chiba u. Mitarb. leiteten 1985 als erste den Trachealfluß bei einem menschlichen Feten in Terminnähe mittels

Spektral-Doppler ab, ohne jedoch die enorme Bedeutung ihrer Beobachtung zu erkennen.

Diese neuen Möglichkeiten, die FAB zu studieren, wurden erst Anfang der 90er Jahre wieder von der New Yorker Arbeitsgruppe Badalian und Fox aufgegriffen, indem sie nasale Flüssigkeitsbewegungen mittels Farb- und Spektral-Doppler-Sonographie ableiteten. Sie berichteten in einer Reihe von Publikationen über die mögliche klinische Relevanz ihrer Methode (Fox u. Mitarb. 1993; Badalian u. Mitarb. 1993, 1994, 1996). Die direkte Ableitung in der Nase wurde als einfache und jederzeit reproduzierbare Methode dargestellt.

Die vorliegende Monographie ist als eine Entwicklung dieser ersten Ansätze anzusehen. Sie dokumentiert, daß es möglich ist, die Flußdynamik in der Trachea menschlicher Feten mittels Farb- und Spektral-Doppler-Sonographie zu untersuchen und diese in ihren Normen zu beschreiben. Sie beschreibt neue Parameter wie zum Beispiel das fetale Atemzugvolumen, um in Zukunft die fetale Lungenfunktion genauer zu beurteilen. Die Untersuchungen von Gill (1979) sowie Eik-Nes u. Mitarb. (1980) zur Doppler-sonographisch gestützten Kalkulation von Blutflußvolumina sind daher weitere entscheidende Elemente für die Entstehung dieser Arbeit.

## **1.2. Fetale Lunge**

Die Lunge ist das einzige Organ, das seine Funktion, den Organismus ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen, erst postnatal aufnimmt. Vor der Geburt wird diese Aufgabe von der Plazenta ausgeführt, da die fetale Lunge sich als ein flüssigkeitsgefülltes Organ entwickelt, das nicht am Gasaustausch teilnimmt. Unmittelbar nach der Geburt muß die Lunge jedoch so funktionieren, daß sie den Sauerstoffbedürfnissen des Individuums gerecht wird. Die Vorbereitung der Lunge für diese Umstellung ist ein komplexes Phänomen, das durch zwei Hauptprozesse geprägt wird: Wachstum und Reifung.

### **1.2.1. Lungenwachstum**

Das Wachstum der fetalen Lunge wird im wesentlichen durch physikalische Faktoren bestimmt und läuft in fünf Phasen ab, die sich mehr oder minder

überlappen. Sie beginnen während der embryonalen Phase am Ende der 4. Schwangerschaftswoche (SSW) mit der Entwicklung der Lungenknospe am unteren Ende des Laryngotrachealschlauchs. In der 5. SSW stülpen sich dann die Lungenknospen in die mediale mesenchymale Wand des pleuroperitonealen Kanals und damit in die primitive Pleurahöhle hinein und bilden die Hauptbronchien. Am Ende der 7. SSW sind alle Lappen- und Segmentbronchien durch dichotome Verzweigung ausgebildet, und die Lungenarterien und -venen sind in ihrer spezifischen Lage und mit ihren definitiven Anschlüssen angelegt.

Die pseudoglanduläre Phase (5.–17. SSW) ist durch weitere dichotome Teilung und Wachstum des Bronchialbaumes charakterisiert. Am Ende dieser Phase ist der gesamte später luftleitende Teil einschließlich der Bronchioli terminales definitiv angelegt. Die kanalikuläre Phase (16.–26. SSW) umfaßt die Ausbildung des respiratorischen Anteils des Bronchialbaums der Lunge in Form von verzweigten tubulären Sprossungen mit kubischem Epithel, das dem Acinus entspricht. In der 24.–26. SSW ist die Ausbildung der 20 Generationen des respiratorischen Bronchialbaums durch Sprossung im Wesentlichen abgeschlossen. Während dieser Phase wird erstmalig der Gasaustausch möglich durch Ausdünnung des Luftwege auskleidenden Epithels und Differenzierung von Typ II-Pneumozyten und die Entwicklung der weiter distal gelegenen pulmonalen Zirkulation.

Die sacculäre Phase (25. SSW–Geburt) entspricht der funktionellen Modifikation der Lungenentwicklung. Die bis dahin angelegten terminalen Bronchialabschnitte werden unter Ausdünnung ihres Epithels und Anlagerung dichter Kapillarnetze zu Sacculi erweitert, die dann nach der Geburt den Gasaustausch übernehmen. Die Sacculi auskleidenden Zellen bestehen größtenteils aus Typ I- und Typ II-Pneumozyten. Das umliegende Interstitium wird zu Primärsepten ausgedünnt und von einer zweilagigen Kapillarschicht umgeben. Das Lungenwachstum in dieser Phase ist proportional zum Körpergewicht (Alfonso u. Mitarb. 1993) und wird von nun an hauptsächlich durch eine Zellenzunahme beeinflusst (Wigglesworth und Desai 1981).

Die postnatale alveoläre Phase reicht mit der Bildung weiterer Generationen von Alveolen bis mindestens zum 3.–4. Lebensjahr, längstens bis zum 6.–8. Lebensjahr. In den Wänden der zukünftigen Bronchioli bildet sich ein Netzwerk aus vornehmlich längsorientierenden kollagenen und elastischen Faserbündeln, durch deren Maschennetz sich die künftigen

Alveolaren vorwölben. Die Blutgefäße wachsen parallel, durch Basallaminaverhaftungen entsteht aus dem bisher zweischichtigen Gefäßbett ein einschichtiges Kapillarnetz.

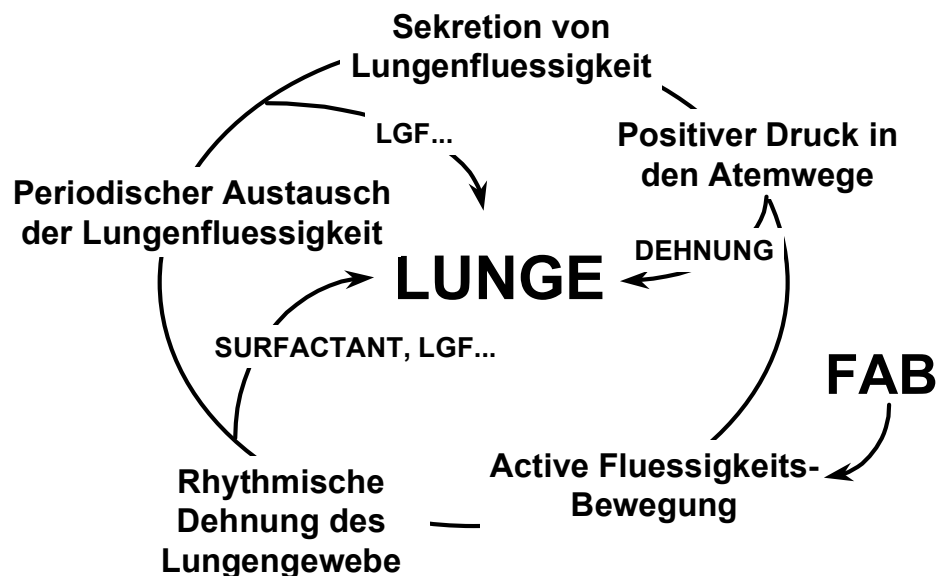
### **1.2.2. Lungenflüssigkeit**

Addison und How beobachteten bereits 1913 als erste, daß die fetalen Atemwege nicht kollabieren, sondern eine Flüssigkeit beinhalten. Die Herkunft dieser Flüssigkeit blieb jedoch lange unklar. Man vermutete, daß eine geringe Menge Amnionflüssigkeit in die Lunge eindringen kann, ohne die distalen Kompartimente der fetalen Lunge zu erreichen. Diese sollten hohl und damit für den ersten Atemzug bereit sein.

Erst 1965 konnten Carmel u. Mitarb. den Beweis erbringen, daß die in der Lunge enthaltene Flüssigkeit durch die Lungen selbst produziert wird. Bekanntlich wird diese Flüssigkeit durch das Epithel der fetalen Lunge aktiv mit Hilfe einer Chloridpumpe produziert (Strang 1991). Die Sekretionsrate beträgt ca. 4–6 ml/Stunde/kg Körpergewicht (Thom und Perks 1990; Hooper u. Mitarb. 1995). Es wird angenommen, daß die Lungenflüssigkeit gegen einen geschlossenen Larynx (Harding u. Mitarb. 1986; Fisk u. Mitarb. 1992) bzw. einen positiven Druck im Oropharynx und Nasopharynx (Fewell und Johnson 1983) produziert wird, was zu einer Erhöhung des Druckes in der Trachea und demzufolge in den intrapulmonalen Atemwegen führen soll (Adzick u. Mitarb. 1984). Die FAB sollen eine Eröffnung des Larynx und eine "Ausatmung" der Lungenflüssigkeit in die Fruchthöhle zur Folge haben (Harding u. Mitarb. 1986). Eine gewisse Menge verläßt auch die Lunge über die Trachea während der fetalen Apnoe (Dickson u. Mitarb. 1987). Das vorhandene Flüssigkeitsvolumen ist demgemäß ein dynamischer Flüssigkeitspool, der bestimmt wird vom Gleichgewicht zwischen der Sekretionsrate und dem Anteil, der die Lunge über die fetale Trachea verläßt.

Es wurde lange angenommen, daß es während der Inspiration zu einer Schließung des Larynx kommt und demzufolge kein Fruchtwasser in die Atemwege hineingelangt. Eine Reihe von Autoren versuchte, durch Röntgenkontrastmittel und andere Markierungsstoffe, die in das Fruchtwasser injiziert wurden, den Nachweis zu erbringen, daß diese Anteile auch tatsächlich in die Lunge gelangen (Snyder und Rosenfeld 1937; Reifferscheid und Schmiermann 1939; Davis und Potter 1946; Duenhoelter und Pritchard 1974). Die Aussagen dieser Arbeiten stehen im Einklang mit

Tierexperimenten jüngerer Datums, die gezeigt haben, daß das "Einatmen" von Fruchtwasser wahrscheinlich ein physiologisches Phänomen darstellt (Galan und Kuehl 1992). Danach stehen heute die Fragen im Vordergrund, wie tief das eingeatmete Fruchtwasser in die Lunge eindringt, welche exakte Rolle die Einatmung von Fruchtwasser bei der Lungenentwicklung spielt und wann genau vor der Geburt dieses Phänomen eingestellt wird.



**Abbildung 1.** Möglicher Wirkungsmechanismus der fetalen Atembewegungen (FAB) auf das Lungenwachstum. LGF: Lungen-Wachstums-Faktoren.

Die Hauptfunktion der Lungenflüssigkeit soll darin bestehen, einen positiven Intratrachealdruck zu erhalten (Abbildung 1). Durch diese Mechanismen wird sichergestellt, daß die Lunge in einem expandierten Zustand gehalten wird, von dem man weiß, daß er das Lungenwachstum über eine Dehnung des Lungengewebes fördert (Liu u. Mitarb. 1992; Hooper u. Mitarb. 1993). Doch nicht allein der Dehnungszustand durch die Lungenflüssigkeit scheint Wachstumsstimulus zu sein, sondern auch die Zusammensetzung der Flüssigkeit an sich. Es konnte im Tierexperiment gezeigt werden, daß bei einem Ersatz der Lungenflüssigkeit durch physiologische Kochsalzlösung und Verschuß der Trachea die erwartete Beschleunigung des Lungenwachstums ausblieb, was auf das Vorhandensein von Wachstumsfaktoren in der Lungenflüssigkeit zurückgeführt wurde (Papadakis u. Mitarb. 1997).

Das Lungenflüssigkeitsvolumen soll kurz vor der Geburt abfallen (Bland u. Mitarb. 1982). Welche Mechanismen dabei eine Rolle spielen, ist noch unklar. Es wird einerseits eine verminderte Produktion (Kitterman u. Mitarb. 1979a) und andererseits eine hormonell gesteuerte (Barker u. Mitarb. 1990) Absorption (Brown u. Mitarb. 1983) vermutet.

### 1.2.3. Fetale Atembewegungen

Ein weiterer physikalischer Faktor, der auf das Lungenwachstum Einfluß nimmt, sind ohne Zweifel die episodisch vorkommenden FAB. Die Häufigkeit des Auftretens nimmt mit steigendem Gestationsalter zu, so daß mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 30% der Untersuchungszeit beim menschlichen Feten ab der 30. SSW gerechnet werden kann (Patrick u. Mitarb. 1980a). Die FAB haben als Folge rhythmische Veränderungen des intrathorakalen Drucks, ähnlich den Druckschwankungen, die postnatal entstehen. Bei fetalen Schafen werden FAB hauptsächlich während der aktiven Schlafphasen (REM-Schlaf) beobachtet (Dawes u. Mitarb. 1972).

Eine Verhinderung der FAB durch eine Sektion des N. phrenicus (Alcorn u. Mitarb. 1980; Fewell u. Mitarb. 1983) oder eine Rückenmarks-Durchtrennung (Wigglesworth und Desai 1979; Liggins u. Mitarb. 1981a) hat eine Lungenhypoplasie als Folge. Eine Verminderung der Amplitude der Druckschwankungen während der FAB führt ebenfalls zu einer Lungenhypoplasie (Liggins u. Mitarb. 1981b). FAB in einer normalen Intensität und Frequenz sind somit unabdingbar für eine normale Lungenentwicklung. Der exakte Wirkungsmechanismus ist jedoch unklar.

Eine mögliche Erklärung ist, daß die durch die FAB initiierten phasischen Änderungen des Dehnungszustands der fetalen Lunge und der intrathorakalen Druckverhältnisse einen Reiz für das Lungenwachstum darstellen. Mittlerweile weiß man von Ultraschallmessungen des Thorax von fetalen Schafen während der FAB, daß dies verursacht wird durch die phasische Änderung der Thoraxform mit Bewegung des Zwerchfells und des Thorax nach caudal, Verminderung oder Vermehrung des transversalen Thoraxdurchmessers durch Ein- oder Ausatembewegung (Harding und Hooper 1996). Auch wenn diese Änderungen minimal erscheinen (1-3% des Ausgangszustandes), konnten Liu u. Mitarb. (1992) am Rattenmodell nachweisen, daß diese ausreichen, um die Zellproliferationsrate von Lungengewebe zu steigern (*Abbildung 1*).



Eine weitere Funktion der FAB wird in der Aufrechterhaltung des Lungenflüssigkeits-Volumens in der fetalen Lunge gesehen, das natürlich auch im Mechanismus der Lungenexpansion integriert ist. Die dabei maßgebliche Rolle spielt die atemabhängige Aktivität des Zwerchfells. Dies zeigten tierexperimentelle Untersuchungen, bei denen die Atemtätigkeit durch Unterbindung der Zwerchfellaktivität mittels Rückenmarks-Durchtrennung in Höhe von C1 und C2 (Harding u. Mitarb. 1993) unterbrochen wurde. Die Folge war eine wesentliche Verringerung des Flüssigkeitsvolumens in den Lungen. Aus diesen Experimenten wurde der Schluß gezogen, daß die Funktion des Zwerchfells darin liegt, ein gewisses Lungenflüssigkeitsvolumen während der FAB aufrechtzuerhalten und die elastischen Rückstellkräfte der Lunge zu vermindern.

#### **1.2.4. Intrathorakaler Druck**

Die Druckverhältnisse im Respirationstrakt sind im Wesentlichen davon abhängig, ob FAB vorhanden sind oder nicht. Vilos und Liggins zeigten, daß während der fetalen Apnoe ein konstanter positiver Intratrachealdruck (1–2 mm Hg höher als der Druck in der Amnionhöhle) herrscht. Dieser soll durch die kontinuierliche Sekretion der Lungenflüssigkeit und den hohen Atemwegswiderstand, der dem Ausfluß der Flüssigkeit durch die oberen Atemwege entgegengesetzt wird, entstehen. Ein negativer Pleuradruk (0,7 mm Hg niedriger als der Druck in der Amnionhöhle) soll dagegen durch die elastische Rückstellbewegung der Lunge in der Ausatmung gegen die relativ steife Thoraxwand entstehen. Insgesamt wird dadurch in Abwesenheit der FAB ein positiver transthorakaler Druck aufgebaut von ca. 2,5 mm Hg, der als konstanter Dehnungsfaktor auf das Lungenwachstum einwirkt (Liggins 1984).

#### **1.2.5. Lungenreifung**

Während das Lungenwachstum eher durch die Größenzunahme der Lunge (Volumen, Zellzahl und Gewicht) bestimmt wird, bezieht sich die Reifung auf die Dehnbarkeit des Lungenparenchyms. Die Lungenreifung ist im Wesentlichen abhängig von der Synthese, Speicherung und Sekretion von Surfactant in den Atemwegen, das durch Reduktion der Oberflächen-Spannung der alveolären Gasaustauschfläche den Kollaps der Lungen

verhindert. Fehlt postnatal die genügende Menge an Surfactant, kollabieren die Lungen am Ende jeder Expiration durch zu große Oberflächen-Spannung und es entstehen Atelektasen. Der Eröffnungsdruck bei jeder Inspiration und die Atemarbeit steigen an, so daß sich das Bild des Atemnotsyndroms innerhalb von Stunden postnatal entwickeln kann (Wolff und Bolte 1990).

Die Bildung von Surfactant erfolgt in den Alveolarzellen vom Typ II, wo es in den Lamellarkörperchen gebildet und gespeichert wird. Zwischen der 22. und der 24. SSW erfolgt die Ausbildung flacher Alveolarzellen der Differenzierung von Typ II-Pneumozyten. Biochemisch gesehen besteht das Surfactant zu 90% aus Lipoiden, in der Hauptsache Lezithin. Durch Austausch der fetalen Lungenflüssigkeit mit dem Fruchtwasser läßt sich indirekt aus dem Lezithingehalt im Fruchtwasser auf die Konzentration in den Alveolen und folglich auf die Lungenreife schließen (Gluck u. Mitarb. 1971, 1973).

Einflüsse auf die Syntheserate des Surfactants nehmen verschiedene Hormone. Cortisol, T3 und Prolaktin fördern die Sekretion über eine Stimulation der Bindegewebsproliferation. Die pränatale Lungenreifung durch Glucokorticoide ist mittlerweile fester Therapiebestandteil bei drohender Frühgeburt (Wolff und Bolte 1990). Eine Hemmung der Surfactantproduktion erfolgt durch Insulin und Testosteron. Klinisch gesehen, ist die Folge eines unbehandelten Gestationsdiabetes eine Verzögerung der Surfactantproduktion und damit der Lungenreifung (Harding u. Mitarb. 1993).

Es gibt Hinweise, daß mechanische Faktoren, die auf das Wachstum der Lunge einwirken, auch Einfluß auf die Ausreifung des Surfactantsystems nehmen (Wilcox u. Mitarb. 1997). So berichteten O'Toole u. Mitarb. (1996), daß beim fetalen Schaf mit operativ hergestellten Zwerchfellhernien und nachfolgender Ligatur der Trachea die Lungengröße vergleichbar mit normalen Lungen war, jedoch ein Abfall des gesamten Surfactantsystems beobachtet wurde.

### **1.3. Untersuchungsmethoden der fetalen Lunge**

Der Indikationskatalog zur Durchführung von Bestimmungen der Lungenentwicklung ist mit der Entwicklung der modernen Geburtshilfe

umfangreicher geworden. Er umfaßt so gut wie alle maternalen pathologischen Zustände im 3. Trimenon, die eine Frühgeburt erwarten lassen. Dazu ist eine zweite wesentliche Gruppe hinzugekommen, die jene Situation betrifft, die prospektiv zu einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft aus fetaler Indikation zwingen kann, wie zum Beispiel die Verschlechterung der Doppler-Werte bei wachstumsretardierten Feten. In einer dritten Gruppe wird der Versuch unternommen, fetale Therapien, ihren Einsatz bzw. ihre Beendigung auf eine rationale Basis zu stellen, wie zum Beispiel die Frage der Notwendigkeit einer Prolongation der Schwangerschaft bei chronischem vorzeitigem Blasensprung. Es wird im Folgenden ein Überblick gegeben, welche Methoden zur Durchführung einer Diagnostik der Lungenentwicklung derzeit zur Verfügung stehen.

### **1.3.1. Bestimmung der Lungenreife**

Der erste Ansatz, um die fetale Lunge zu untersuchen, wurde Anfang der 70er Jahre vor der Einführung des Ultraschalls von Gluck u. Mitarb. (1971, 1973) inauguriert. Die Methode basierte auf die biochemische Untersuchung von Surfactantprodukten im Fruchtwasser, um Rückschlüsse über den Reifezustand des Surfactantsystems zu gewinnen. Durch Austausch der fetalen Lungenflüssigkeit mit dem Fruchtwasser läßt sich indirekt aus dem Lecithingehalt im Fruchtwasser auf die Konzentration des Surfactants in den Alveolen und demzufolge auf die Lungenreife schließen. Dieses Verfahren wurde im Laufe der Jahre durch die Entwicklung immer mehr elaborierter Labormethoden verfeinert (Piazze u. Mitarb. 1997) und gehört nach wie vor zu den zuverlässigsten Tests zur Abschätzung der fetalen Lungenreifung (Liu u. Mitarb. 1998). Ein wesentlicher Nachteil bleibt jedoch das durch die notwendige Amniozentese zur Fruchtwassergewinnung bedingte Frühgeburtsrisiko.

Die Einführung der Ultraschalltechnik erlaubte eine nichtinvasive Vorgehensweise, um die fetale Lungenreife zu bestimmen. Es wurde versucht, eine Korrelation zwischen dem Reifezustand der Lunge und ihrer mittels Ultraschall dargestellten Dichte (Reeves u. Mitarb. 1984; Cayea u. Mitarb. 1985; Fried u. Mitarb. 1985) zu finden. In weiteren Arbeiten wurde durch Frequenzanalyse des fetalen Lungen- und Lebergewebes mit Bildung eines Quotienten aus beiden Geweben der Grad der fetalen Lungenreife als mathematischer Wert ausgedrückt (Feingold u. Mitarb. 1987; Sohn u. Mitarb. 1992). Ein wesentlicher Nachteil dieser Methode ist die sehr starke

Abhängigkeit der Schalldichte der mittels Ultraschall untersuchten Organe von der Frequenz des Schallkopfes, der Entfernung der Organe von der Oberfläche sowie der Einstellung der Verstärkung. Alle diese Versuche, die Lunge im direkten Vergleich mit der Leber gestationsabhängig und als Faktor zur Voraussage des Schweregrades bei Lungenhypoplasie als hypo-, iso- oder hyperdens einzuordnen, schlugen daher fehl. Kürzlich veröffentlichte Untersuchungen zur Lungendichte mittels Magnet-Resonanz-Tomographie (Duncan u. Mitarb. 1999) oder geeichte Graustufenhistogramme (Maeda u. Mitarb. 1999) scheinen erfolgversprechend zu sein. Einer der wesentlichen Nachteile dieser nichtinvasiven Techniken bleibt allerdings die Tatsache, daß sie technisch sehr aufwendig und damit für die rasche Diagnostik ungeeignet sind.

### **1.3.2. Messung der Lungengröße**

Die Vorstellung, sonographisch die fetale Lungengröße zu bestimmen und möglicherweise eine Lungenhypoplasie zu erkennen, existiert schon seit Jahren. Zahlreiche Arbeitsgruppen haben diesen Ansatz verfolgt mit der Bestimmung der unterschiedlichsten direkten und indirekten Meßparameter.

Bei dem Versuch der indirekten Beurteilung der fetalen Lunge wurden verschiedene Parameter bezüglich Thoraxumfang (Nimrod u. Mitarb. 1986; Blott u. Mitarb. 1990), Herzfläche zu Thoraxfläche (Harstad u. Mitarb. 1993) und Herzfläche zu Lungenfläche (Maeda u. Mitarb. 1993; Merz u. Mitarb. 1995) untersucht. Dabei wurden unterschiedliche Meßebenen verwendet. Es ist daher nachvollziehbar, daß hinsichtlich der Voraussagekraft dieser Ansätze bei der Diagnose einer Lungenhypoplasie bei Risikogruppen unterschiedliche, zum Teil kontroverse Ergebnisse erzielt worden sind (Vintzileos u. Mitarb. 1989).

Untersuchungen über direkte Messungen der fetalen Lunge wurden seltener durchgeführt (Roberts und Mitchell 1990). Heling u. Mitarb. (1997) konnten ein umfassendes Modell der biometrischen Messungen der fetalen Lunge mit standardisierten Meßebenen und der Erstellung von Normkurven für Feten im 2. Trimenon entwickeln. Auf dieser Basis könnten zukünftig diagnostische Schritte hinsichtlich der pränatalen Differenzierung von abnormer Lungengröße denkbar sein. Vergleicht man jedoch die Ergebnisse dieser Arbeiten untereinander, so wird das Methoden inhärente Manko aller biometrischen Untersuchungen offenkundig: Mit allen

Verfahren ist die Korrelation mit dem Gestationsalter hervorragend, der Vorhersagewert für eine Lungenhypoplasie ist jedoch zu niedrig. Auch neueste Untersuchungen zur Bestimmung des Lungenvolumens, basierend auf die 3-dimensionale Ultraschalluntersuchung (D'Arcy u. Mitarb. 1996; Laudy u. Mitarb. 1998; Pohls und Rempen 1998) sind trotz höheren technischen Aufwands nicht in der Lage, den Vorhersagewert für eine Lungenhypoplasie wesentlich zu verbessern.

### **1.3.3. Untersuchung der Lungenhämodynamik**

Mit der Einführung der Spektral- und Farb-Doppler-Sonographie ist es möglich geworden, die Hämodynamik in den Lungenvenen (Laudy u. Mitarb. 1995; Paladini u. Mitarb. 1997) und Lungenarterien (Rasanen u. Mitarb. 1996; Laudy u. Mitarb. 1997; Chaoui u. Mitarb. 1998) zu untersuchen. Die physiologische Interpretation der erhaltenen Doppler-Kurven im Bereich der distalen sowie der proximalen Pulmonalgefäße wird derzeit kontrovers diskutiert. Es wird vermutet, daß die Veränderung dieser Kurven mit steigendem Gestationsalter auf eine zunehmende Perfusion der Pulmonalgefäße zurückzuführen ist sowie auf eine Abnahme des Gefäßwiderstandes und des intrapulmonalen Drucks (Wladimiroff 1998). Eine Lungenhypoplasie (Laudy u. Mitarb. 1996; Yoshimura u. Mitarb. 1999; Chaoui u. Mitarb. 1999) aber leider auch andere pathologische Zustände wie die fetale Wachstumsretardierung (Rizzo u. Mitarb. 1996; Chaoui u. Mitarb. 1999), eine fetale Hypoxie (Rizzo u. Mitarb. 1996) sowie fetale Herzfehler (Chaoui u. Mitarb. 1999) sollen mit einem hohen Widerstand in den Lungengefäßen einhergehen. Die spezifische Aussage bezüglich der fetalen Lungenhypoplasie bleibt daher eingeschränkt.

## **1.4. Fetale Atembewegungen**

Untersuchungen zur Entwicklung und Regulation der menschlichen FAB sind erst mit der Einführung der Ultraschalltechnik möglich geworden. Sie sind bereits beim zehn Wochen alten Embryo beobachtet worden (de Vries u. Mitarb. 1986). Die FAB treten episodisch auf und werden in Prozent der Beobachtungszeit angegeben. Vor der 20. SSW sind nur einzelne FAB während weniger Sekunden (ca. 2% der Beobachtungszeit) beobachtet

worden (de Vries u. Mitarb. 1982; Pillai und James 1990). Erst ab der 30. SSW erscheinen ganze Atmungsperioden mit Frequenzen um 60 Atemzyklen/min (Patrick u. Mitarb 1980b; Natale u. Mitarb. 1985). Sie beanspruchen während der letzten zehn SSW etwa 30% der Gesamtzeit (Patrick u. Mitarb. 1980b). Dazwischen liegen Ruhephasen oder Apnoephasen von bis zu zwei Stunden, in denen der Fetus keinerlei FAB ausführt. Die Mehrzahl der Untersucher (Fox und Hohler 1977; Trudinger u. Mitarb. 1978; Patrick u. Mitarb. 1980a; Roberts u. Mitarb. 1980) sprechen von einer fetalen Apnoe, wenn die Phase zwischen den Atemzügen eine Dauer von sechs Sekunden überschreitet.

#### 1.4.1. Steuermechanismen

Die fetale Atemaktivität ist das Ergebnis eines Impulses, der vom fetalen Atemzentrum in der Medullaregion über den N. phrenicus (Bahoric und Chernick 1975) zum Zwerchfell (Maloney u. Mitarb. 1975) und über Spinalnervenfaser zu der Interkostalmuskulatur (Bystrzycka u. Mitarb. 1974) gegeben wird. Gleichzeitig werden Stimuli über N. vagus und N. glosopharyngeus an den Larynx und an die Glottis gegeben (Harding u. Mitarb. 1980). Die fetale Inspiration resultiert aus der Kontraktion von Zwerchfell und Interkostalmuskulatur mit einer Öffnung der Glottis. Die Expiration soll eher ein passiver Prozeß sein und wird dagegen von einem funktionellen Verschuß der Glottis begleitet (Harding u. Mitarb. 1980).

Es gilt mittlerweile als gesichert, daß die FAB hauptsächlich über zentrale und sekundär über periphere Mechanismen reguliert werden. Für die zentrale Regulation, die im Tierexperiment ausführlich untersucht worden ist, spricht der Fakt, daß die FAB sowohl bei Schafsfeten (Dawes u. Mitarb. 1972) als auch beim menschlichen Fetus (Nijhuis u. Mitarb. 1983) mit den Verhaltensstadien verknüpft sind. Menschliche Feten (Nijhuis u. Mitarb. 1983; Arduini u. Mitarb. 1986) zeigen wie Neugeborene (Prechtel 1974) drei sogenannte Verhaltensstadien. Diese sind im Tierexperiment durch die Möglichkeit der EEG-Ableitung im Detail untersucht worden (Ruckebusch 1972; Dawes u. Mitarb. 1972; Ioffe u. Mitarb. 1980) und verteilen sich beim reifen Schafsfeten wie folgt: Wachsein: ca. 5% der Beobachtungszeit, ruhiger Schlaf oder *non rapid eye movement*-Schlaf (NREM-Schlaf): ca. 55 % der Beobachtungszeit und aktivierter Schlaf oder *rapid eye movement*-Schlaf (REM-Schlaf): ca. 40% der Beobachtungszeit. Diese Phasen unterliegen der Steuerung zentral regulierender Neuronen im

Mittelhirn und lateral der Pons (Jansen u. Mitarb. 1993). FAB wurden verstärkt während der REM-Phase beobachtet (Roodenburg und Wladimiroff 1981; van Vliet u. Mitarb. 1985; Arduini u. Mitarb. 1986; Mulder u. Mitarb. 1994). Es konnte andererseits gezeigt werden, daß verschiedene Parameter der FAB, wie die Dauer der Inspiration (Kozuma u. Mitarb. 1991), die Amplitude der Atembewegungen (Neldam 1982a), die Dauer der Atemepisode (Higuchi u. Mitarb. 1991) und die Variabilität der FAB (Trudinger u. Mitarb. 1979a) sich mit zunehmender Ausreifung des ZNS verändern. Es wird sogar vermutet, daß bestimmte Atemmuster abhängig von Verhaltensstadien häufiger oder seltener zu beobachten sind (Timor-Tritsch u. Mitarb. 1978). Die Tatsache des periodischen Auftretens der FAB und ihre Kopplung an eine nicht respiratorische zentralnervöse Aktivität weist darauf hin, daß bereits der Fetus zu einer Form der zentralen Regulation befähigt ist. Diese wird erst ab der 30. SSW deutlich und nimmt mit fortschreitendem Gestationsalter zu (Timor-Tritsch u. Mitarb. 1978).

Pränatal besteht eine relative Unempfindlichkeit der peripheren Chemorezeptoren des Glomus caroticum und Glomus aorticum gegenüber Blutgasveränderungen (Ritchie 1980). Es konnte im Tierexperiment gezeigt werden, daß diese peripheren Chemoreflexe, die postnatal die Atmung regulieren, zwar nachweisbar, aber quasi funktionslos und ohne Einfluß auf die FAB sind (Jansen u. Mitarb. 1981; Murai u. Mitarb. 1985; Moore u. Mitarb. 1989). Der Fetus reagiert mit einem Anstieg der FAB nur auf sehr hohe fetale  $\text{paCO}_2$ -Werte, während nur eine schwere akute Hypoxie als potentieller Inhibitor der FAB gilt (Boddy u. Mitarb. 1974). Postnatal werden plötzlich diese selben peripheren Chemorezeptoren aktiv und neue Untersuchungen haben gezeigt, daß ein Abfall der  $\text{paCO}_2$ -Werte vermutlich der wichtigste Faktor für die postnatale Aufnahme der kontinuierlichen Atmung und deren Erhalt ist (Kuipers u. Mitarb. 1997a). Die Senkung der Empfindlichkeitsschwelle der arteriellen Chemorezeptoren hängt mit der unmittelbar postnatal steigenden Sympathikusaktivität zusammen (Jansen u. Mitarb. 1980).

Die Ansteuerung des fetalen Atemzentrums erfolgt daher hauptsächlich von zentralen Strukturen, die auch das Schlaf-Wach-Verhalten regulieren. Diese sind ihrerseits auch durch humorale und andere als Transmitter wirkende Stoffe beeinflussbar. Die FAB sollen zum Beispiel unter anderem durch Prostaglandine-Synthesehemmer (Kitterman u. Mitarb. 1979b), die maternale Glukosegabe bzw. Kohlenhydratezufuhr (Natale u. Mitarb. 1978; Lewis u. Mitarb. 1978) sowie verschiedene

Medikamente, wie Indomethacin und  $\beta$ -Mimetika (Hallak u. Mitarb. 1992) stimulierbar sein. Potentielle Inhibitoren der FAB sind Barbiturate, Morphine, Anästhetika sowie Benzodiazepine (Boddy u. Mitarb. 1976). Prostaglandine sollen auch zu einer Hemmung der FAB führen (Kittermann u. Mitarb. 1983). Dies könnte den signifikanten Abfall der Inzidenz der FAB bereits zwei Tage vor Wehenbeginn und ihre Seltenheit oder Abwesenheit unter der Geburt (Boylan und Lewis 1980; Boylan u. Mitarb. 1985; Berger u. Mitarb. 1986) erklären. Dem widersprechen die Untersuchungen Yarkoni und Hobbins (1987), die keine Veränderungen der FAB unter der Geburt feststellen konnten. Es ist auch bekannt, daß mütterlicher Alkoholgenuß während der Schwangerschaft die FAB suprimiert (Fox u. Mitarb. 1978; Lewis und Boylan 1979). Auch Nikotin gilt als potenter Inhibitor der FAB (Manning u. Mitarb. 1975). Dem widersprechen jedoch Thaler u. Mitarb. (1980). Sie beobachteten einen leichten Anstieg der fetalen Atemfrequenz nach dem Rauchen.

#### **1.4.2. Untersuchungsmethoden**

Eine quantitative Beurteilung und sichere Aussage über die FAB beim menschlichen Fetus ist erst mit der Einführung der Real-Time-Ultraschalltechnik möglich geworden (Boddy und Robinson 1971). FAB sind am besten im Längsschnitt des fetalen Rumpfes mittels B-Mode (Fox und Hohler 1977) oder M-Mode (Neldam 1982a) zu beobachten. Dabei werden während der Inspiration die Abwärtsbewegungen des Zwerchfells und die paradoxen Bewegungen der Abdominalwand betrachtet. Die Rückbewegung des Zwerchfells kennzeichnet die Expiration.

Ende der 80er Jahre wurde die Doppler-Sonographie als neue Methode bei der Erfassung der FAB verwendet. Grundlage bildete die Überlegung, daß durch die atemabhängige Druckänderung der Blutfluß in den fetalen Gefäßen moduliert werden müßte. Verschiedene Arbeitsgruppen legten diesen Ansatz ihren Studien zugrunde und untersuchten das atemabhängige Flußgeschwindigkeitsprofil in der Vena cava inferior (Goodman und Mantell 1980), in der Vena umbilicalis (Trudinger und Cook 1990) oder im Bereich des Ductus arteriosus (van Eyck u. Mitarb. 1990) als Ausdruck eines individuellen Atemzyklus.



### 1.4.3. Klinische Relevanz

Boddy und Dawes beschrieben 1975 eine Beschleunigung der fetalen Atemfrequenz bei einer diabetischen Fetopathie wenige Stunden vor dem intrauterinen Fruchttod. Es konnten weiterhin bei einem Kollektiv von 800 Schwangeren hochsignifikante Beziehungen zwischen einer reduzierten Atmung bzw. pathologischem Atemmuster und einer fetalen Wachstumsretardierung mit hypoxischen Komplikationen gezeigt werden (Boddy 1979). Pathologische Zustände, die dem intrauterinen Fruchttod vorausgehen, wurden im Zusammenhang mit einem Abfall der normalen FAB, verlängerten Apnoephasen, zwischenzeitlicher Schnappatmung, rascher episodischer Atmung mit verminderter Variabilität der Intervalle der Atemzüge, aber auch mit kontinuierlichem, sehr frequentem Atmen beobachtet. Diese Beobachtungen waren der Auslöser für zahlreiche Arbeiten, die versucht haben, einen Zusammenhang zwischen einer fetalen Gefahrensituation und einem pathologischen Atemmuster sowohl im Tierexperiment (Manning u. Mitarb. 1979a) als auch beim menschlichen Feten (Boog u. Mitarb. 1977; Trudinger u. Mitarb. 1978; Trudinger u. Mitarb. 1979a, 1979b; Manning u. Mitarb. 1979b; Duff u. Mitarb. 1982) zu belegen. Den meisten anderen Arbeitsgruppen ist es jedoch nicht gelungen, diese Ergebnisse in ihrer klinischen Eindeutigkeit zu reproduzieren (Manning u. Mitarb. 1981).

Eine gewisse klinische Relevanz läßt sich dennoch nicht abstreiten, die FAB in die Erstellung des biophysikalischen Profils als Hinweis zur Beurteilung fetaler Gefahrensituationen einzubinden (Manning u. Mitarb. 1980; Devoe u. Mitarb. 1985). Außerdem wurde die Rolle der FAB bei intrauteriner Wachstumsretardierung (Sival u. Mitarb. 1992a), als Infektionsmarker bei vorzeitigem Blasensprung (Vintzileos u. Mitarb. 1986) oder als klinischer Indikator für die Voraussage einer bevorstehenden Frühgeburt nach vorzeitigem Blasensprung (Schreyer u. Mitarb. 1989) geprüft. Der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein bzw. qualitativer Parameter der FAB und einer normalen postnatalen Lungenfunktion wurde ebenfalls untersucht (Fox und Moessinger 1985; Moessinger u. Mitarb. 1987; Sival u. Mitarb. 1992b). Es wurde unter anderem der Amplitude der FAB eine prognostische Bedeutung für die postnatale Lungenfunktion zugeordnet (Neldam 1982b). Neugeborene, die ein Atemnotsyndrom entwickelten, zeigten fallende oder unterhalb des Normbereiches liegende, niedrigere Thorax- und Abdomenbewegungen.

Insgesamt haben jedoch die FAB keinen festen Platz in der klinischen Routinediagnostik gefunden. In all diesen Untersuchungen ließ sich lediglich feststellen, daß der Nachweis der FAB gewissermaßen beweisend ist für einen gesunden Feten, der fehlende Nachweis dagegen nicht die Diagnose eines schlechten Zustandes erlaubt und keine Prognose in Bezug auf das Neugeborene zuläßt (Fox und Hohler 1977). Eine Erklärung dafür ist, daß sich Untersuchungen am menschlichen Feten ausschließlich mit der Analyse von Parametern bezüglich Frequenz und Dauer von Atemperioden, gewonnen mit Hilfe der B-Bild-Sonographie, auseinandersetzen. Diese indirekte Beobachtung der FAB führte zu widersprüchlichen Aussagen bezüglich der Lungendiagnostik und wurde als solche schnell verlassen. Es fehlte eine Aufzeichnungsmethode, die eine akkurate Registrierung von Frequenz, Dauer und Amplitude der einzelnen Atemphasen und damit die Identifikation pathologischer Muster erlaubte.

## 1.5. Fetale Ventilation

Die rapide Entwicklung der Ultraschallgeräte mit Verbesserung der B-Mode-Auflösung und Einführung der Spektral- und Farb-Doppler-Sonographie zur Untersuchung des Blutflusses ermöglichte bereits Mitte der 80er Jahre die Untersuchung der FAB unter einem völlig neuen Aspekt. Die FAB wurden nicht mehr durch die Beobachtung von Bewegungen des fetalen Körpers oder durch ihre Auswirkung auf die fetale Hämodynamik, sondern durch die direkte Beobachtung eines beim menschlichen Fetus bisher unsichtbaren Phänomens, die fetale "Ventilation", deutlich.

Chiba u. Mitarb. (1985) leiteten als erste die durch die FAB bedingten intratrachealen Lungenflüssigkeitsbewegungen bei einem menschlichen Feten in Terminnähe mittels Spektral-Doppler ab. Die Beobachtung dieser Arbeitsgruppe ist als beachtenswert einzuschätzen. Obwohl die Doppler-Sonographie zu diesem Zeitpunkt in ihren Anfängen war und sonographische Untersuchungen zur Darstellung der fetalen Halsregion nicht vorlagen, ist es gelungen, das bewegte intratracheale Flußvolumen zu berechnen. Sie schätzen das fetale Atemzugvolumen auf 6 ml/Atemzug. Bedauerlicherweise wurde diese wichtige Beobachtung und deren enorme Bedeutung nicht in weiterführenden Arbeiten untersucht. Erst fünf Jahre später wurde von Isaacson und Birnholz (1991) die Untersuchung der

Funktion des Atemtrakts mittels des zweidimensionalen Ultraschalls in Kombination mit Farb- und Spektral-Doppler-Sonographie erneut vorgestellt. Sie untersuchten die Funktion von Oropharynx, Larynx und Trachea während der FAB mittels Cine-Loop-Technik bei zehn Feten. Der kombinierte Einsatz von Spektral- und Farb-Doppler-Sonographie im Bereich der fetalen Trachea zeigte, daß sich der Trachealfluß ableiten ließ und Zeitintervalle des individuellen Atemzyklus (Inspiration und Expiration) erstmalig erfaßbar waren. Es konnte gezeigt werden, daß die zwei Atemphasen (Inspiration sowie Expiration) des fetalen Atemzyklus symmetrisch sind. Diese Arbeitsgruppe postulierte daher, daß die fetale Expiration kein passiver, sondern als ein aktiver Prozeß anzusehen ist.

### **1.5.1. Nasopharyngeale Ventilation**

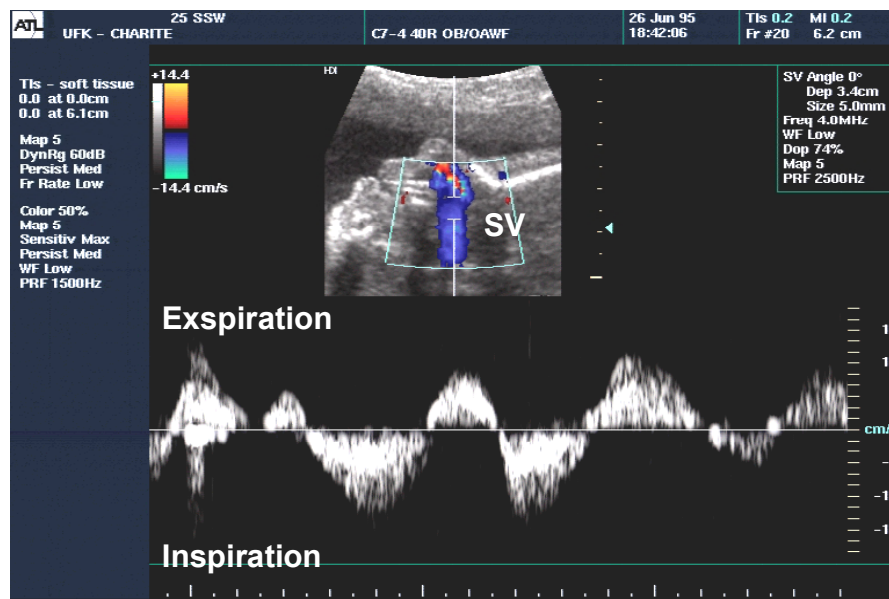
Diese neuen Möglichkeiten, die FAB zu studieren, wurden von der New Yorker Arbeitsgruppe Badalian und Fox ausführlich untersucht. Sie modifizierten die ursprünglich von Chiba u. Mitarb. (1985) und später von Isaacson und Birnholz (1991) vorgestellte Technik und richteten ihre Aufmerksamkeit auf die atemabhängige Dynamik im nasopharyngealen Bereich (*Abbildung 2*). Es gelang ihnen, nasale Flüssigkeitsbewegungen mittels Farb- und Spektral-Doppler-Sonographie abzuleiten. Hierbei führten sie nicht nur Untersuchungen am gesunden Feten durch (Badalian u. Mitarb. 1993), sondern schlossen auch Untersuchungen an Feten mit kongenitalen Zwerchfellhernien mit ein (Fox u. Mitarb. 1993; Badalian u. Mitarb. 1994). Die direkte Ableitung in der Nase wurde als einfache und jederzeit reproduzierbare Methode dargestellt. Sie untersuchten vor allem die Zeitkomponenten der atemabhängigen nasalen Flußkurven und konnten in einer ersten Studie zeigen, daß Feten mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie und einer letalen Lungenhypoplasie keinen nasalen Fluß aufweisen (Fox u. Mitarb. 1993). In einer weiteren Arbeit wurde dagegen berichtet, daß unabhängig vom postnatalen Verlauf ein nasaler Fluß immer nachweisbar war. Feten mit einem komplikationslosen postnatalen Verlauf zeigten jedoch eine längere Inspirationsphase als Feten, die postnatal verstarben (Badalian u. Mitarb. 1994). Diese Beobachtung wurde als ein kompensatorischer Mechanismus interpretiert, um mehr Lungenflüssigkeit in der Lunge zu behalten und damit eine Dehnung der komprimierten Lunge zu bewirken. In kürzlich veröffentlichten Untersuchungen zeigte diese Arbeitsgruppe, daß Flüsse in der fetalen Nase auch außerhalb von

Zwerchfellbewegungen ableitbar sind (Badalian u. Mitarb. 1997). Als mögliche Erklärung für dieses Phänomen wurden spontane Kontraktionen der oberen Atemwege vorgeschlagen. Diese Arbeitsgruppe konnte ferner zeigen, daß diese "Zwerchfell unabhängige" Ventilation häufiger bei Feten mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie vorkommt und möglicherweise für einen vermehrten Verlust an Lungenflüssigkeit aus der Lunge und für die Entstehung der Lungenhypoplasie verantwortlich ist (Fox u. Mitarb. 1997).

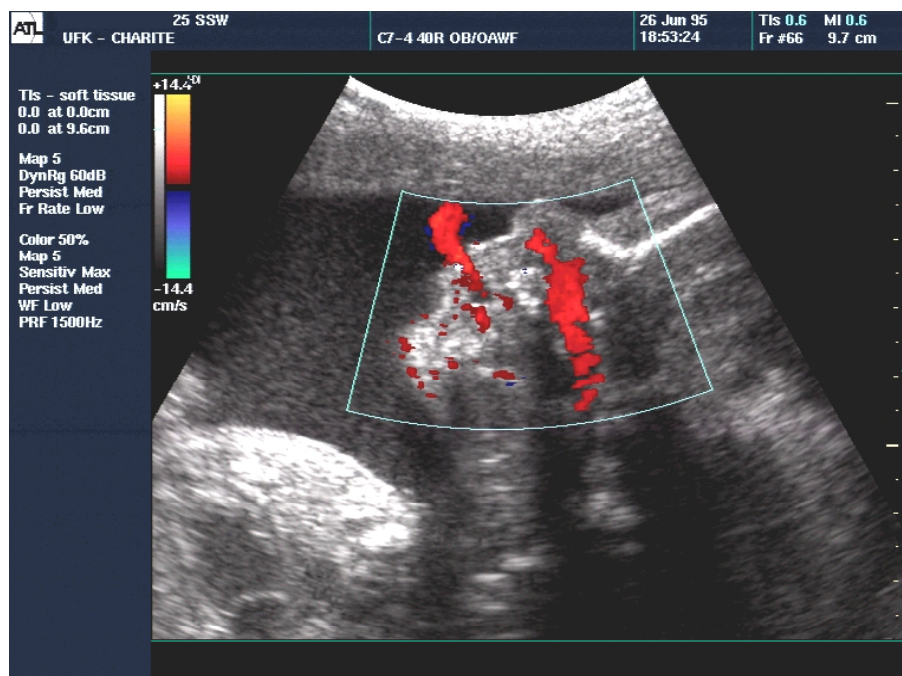
Die Ableitung der Flüssigkeitsbewegungen im Bereich des Nasopharynx zeigte jedoch erhebliche Nachteile, obwohl sie genau die FAB widerspiegeln (Bruner und Coggins 1995; Wyse u. Mitarb. 1996). Durch die anatomischen Gegebenheiten des nasopharyngealen Raums konnte weiterhin nur die Dauer der Atemphasen analysiert werden. Aussagen über die erreichten Geschwindigkeiten während der zwei Atemphasen waren nicht möglich, da keine Winkelkorrektur durchführbar war. Ob dieser Zwerchfell unabhängige Ventilationsversuch nicht nur durch fetale Zungenbewegungen bzw. Schluckbewegungen bei geschlossenem Larynx und sonach ohne Zusammenhang mit der fetalen Ventilation waren, konnte nicht nachvollzogen werden. Kenntnisse über Veränderungen der Lungenflüssigkeitsdynamik während der fetalen Atmung im Respirationstrakt, zum Beispiel in der Trachea blieben weiterhin dem Tierversuch vorbehalten.

### **1.5.2. Tracheale Ventilation**

Unserer Überlegung, die intratracheale atemabhängige Flüssigkeitsdynamik zu untersuchen, ging eine vergleichende Studie voraus, die Beobachtung der Flüssigkeitsdynamik in der fetalen Nase und Trachea (Kalache u. Mitarb. 1997a). Wir verglichen Doppler-sonographische Kurven von Trachea und Nase während der selben Atemepisode bei zehn gesunden Feten zwischen der 28. und der 36. SSW und konnten zeigen, daß die Trachealflußableitung zwar technisch sehr diffizil, dafür reproduzierbar war. Der Hauptvorteil der intratrachealen Ableitung bestand darin, daß der gesamte Fluß zur und von der Lunge erfaßt werden konnte. Bei Ableitungen in Höhe des Nasopharynx kann die Flüssigkeit, die durch den Oropharynx und den Mund ein- und ausgeatmet wird, nicht erfaßt werden (*Abbildung 3*).



**Abbildung 2.** Doppler-sonographische Darstellung der nasopharyngealen Flußgeschwindigkeiten bei einem Fetus in der 25. SSW. Der durch die FAB bedingte nasopharyngeale Fluß (blaues Signal) wird zuerst mittels Farb-Doppler dargestellt. Das Sample Volume (SV) wird dann gezielt an dieser Stelle positioniert.



**Abbildung 3.** Fetales Profil in der 25. SSW mit Farb-Doppler-sonographischer Darstellung der oropharyngealen und nasopharyngealen Flüsse. Es ist deutlich, daß der Fetus simultan durch Mund und Nase ausatmet.

Ein weiterer Vorteil war, daß anhand der Doppler-sonographisch erhobenen intratrachealen Flußkurven neben Zeitparametern wie die Dauer der Inspiration und der Expiration, auch die maximale und die mittlere Geschwindigkeit der beiden Atemphasen berechnet werden konnte. Das intratracheale Flußvolumen pro Atemphase konnte, da auf trachealer Ebene eine Winkelkorrektur möglich ist, geschätzt werden. Wir postulierten, daß das fetale Atemzugvolumen ein neuer Parameter für die intrauterine Analyse der FAB sein könnte.

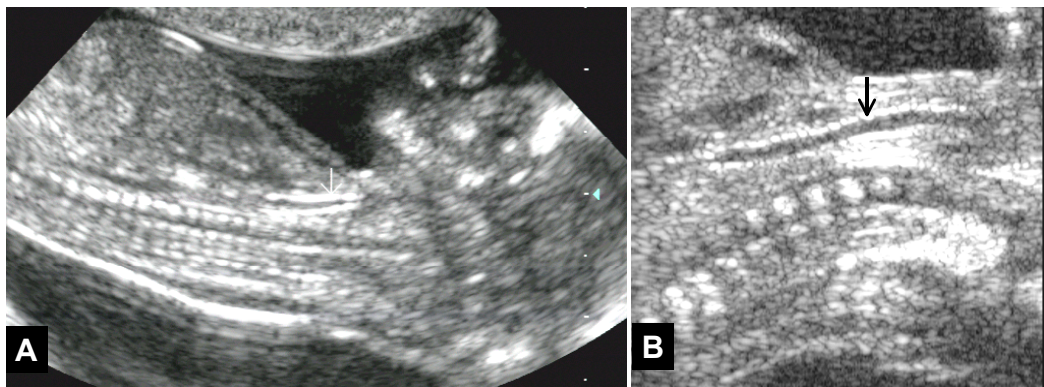
Die Untersuchung der klinischen Relevanz unserer Methode wurde in einer zweiten Studie durchgeführt. Der hypothetische Ansatz dieser Untersuchung war, daß Feten mit einer hypoplastischen Lunge eine kleinere Lunge und auf Grund dessen ein geringeres Atemzugvolumen aufweisen als gleichaltrige Feten mit einer normal entwickelten Lunge (Kalache u. Mitarb. 1998a). Es wurden sechs Feten mit einer isolierten kongenitalen Zwerchfellhernie untersucht. Die Ergebnisse waren eindeutig und zeigten, daß durch Nutzung der neuen Untersuchungstechnik Feten mit einer letalen Lungenhypoplasie von Feten mit einer milden Lungenhypoplasie differenziert werden können. Feten mit einer Zwerchfellhernie und einer milden Lungenhypoplasie, die postnatal überlebten, zeigten bezüglich ihres Atemzugvolumens keine Differenz zur Kontrollgruppe gesunder Feten. Feten mit einer Zwerchfellhernie und einer letalen Lungenhypoplasie, die postnatal verstarben, hatten ein signifikant reduziertes Atemzugvolumen. Es wurde angenommen, daß Feten mit einer stark komprimierten Lunge nicht in der Lage sind, während der FAB eine "normale" Flüssigkeitsmenge in der Trachea zu bewegen.

Mit zunehmender Erfahrung ist es uns gelungen, unsere Ableittechnik erheblich zu verfeinern. In einzelnen Fällen konnten bis zu 800 kontinuierlich anhaltende Atemzyklen mit exakter Wiedergabe der Dauer, Amplitude und Form der einzelnen Atemphasen erfaßt werden. Die visuelle Analyse der digital rekonstruierten Atemepisoden zeigte, daß der menschliche Fetus nach einem reproduzierbaren Muster atmet (Kalache u. Mitarb. 1999a). Eine weitere interessante Beobachtung ist, daß Feten bereits ab der 20. SSW über einen längeren Zeitraum regelmäßig atmen, was auf das Vorhandensein von frühen Steuermechanismen deutet, die auf die fetale Atmung wirken. Die genaue Unterscheidung der verschiedenen Atemmuster ist unserer Meinung nach die wichtigste Voraussetzung für die Standardisierung der Trachealflußableitung. Messungen des Atemzug-

Volumens sollten unserer Meinung nach nur während einer bestimmten reproduzierbaren Atemepisode durchgeführt werden.

### 1.5.3. Fetale Atemwege

Die systematische Untersuchung der Sonomorphologie der fetalen oberen Atemwege ist zweifellos eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Entwicklung der in dieser Arbeit vorgestellten Methode zur Untersuchung der fetalen Ventilation. Die fetale Halsregion blieb pränatal lange unerforscht. Die spärlichen anatomischen Erkenntnisse wurden, auch jahrelang nach der Einführung des Ultraschalls, hauptsächlich aus pathologisch-anatomischen Studien (O’Rahilly und Muller 1984; Magriples und Laitman 1987; Moore und Laitman 1989) oder aus postnatal-klinisch-radiologischen Untersuchungen (Francois u. Mitarb. 1992) gewonnen. Die wenigen antenatal-sonographischen Arbeiten, die sich mit der Anatomie und Physiologie der fetalen Halsregion befaßten, konnten erst nach der Entwicklung der modernen hochauflösenden Ultraschalltechnik durchgeführt werden.



**Abbildung 4.** Längsschnitt bei einem Fetus in der 12. SSW (A) und 17. SSW (B) mit Darstellung der fetalen Trachea (Pfeile).

Die erste Studie über sonographisch sichtbare anatomische Verhältnisse des oberen Atemtrakts beim menschlichen Feten wurde von Cooper u. Mitarb. 1985 vorgelegt mit Schwerpunkt der sonographischen Erscheinung von Trachea, des Hypopharynx und Ösophagus im Realtime-Ultraschallbild. Wolfson und Laitman befaßten sich 1990 mit der Analyse der anatomischen Strukturen der oberen Atemwege hinsichtlich ihrer Entwicklung und im Zusammenhang mit deren Bewegungsmustern, zum Beispiel während des Schluckens oder Atmens. Erste biometrische Arbeiten in Abhängigkeit vom Gestationsalter wurden in einer Studie mit 120 Feten zwischen der 18. und 38. SSW von Richards und Farah (1994) vorgelegt, die den Durchmesser von Trachea und Pharynx sonographisch bestimmten. Allerdings zog diese Arbeitsgruppe nicht den Einfluß fetaler Verhaltensmuster auf die anatomischen Gegebenheiten im Bereich des fetalen Pharynx, Larynx und der Trachea in Betracht (Wolfson und Laitman 1990; Petrikovsky u. Mitarb. 1996; Lopez Ramon 1996). Die Nichtbeachtung dieser Einflußfaktoren limitiert unserer Meinung nach die Aussagekraft dieser Studie erheblich in Bezug auf Normalwerte für die Größe der fetalen oberen Atemwege.

Wir konnten zeigen, daß es möglich ist, die fetalen oberen Atemwege beginnend mit der 15. SSW sonographisch darzustellen, gut reproduzierbare Messebenen für die Evaluation derselben zu definieren und biometrische Untersuchungen bei Abwesenheit von fetalen Atem- oder Schluckbewegungen exakt durchzuführen (Kalache u. Mitarb. 1999b).

Die Identifikation der einzelnen Abschnitte der fetalen oberen Atemwege erfolgt anhand typischer anatomischer Charakteristika, die es ermöglichen, dieselben im Ultraschallbild sicher in den definierten Ebenen zu beurteilen (*Abbildung 4*). Der Frontalschnitt ist nach unseren Erfahrungen am besten für die Beurteilung der fetalen Halsstrukturen geeignet. Die mit Lungenflüssigkeit gefüllte Trachea läßt sich in dieser Ebene gut darstellen. Die echoreichen knorpeligen Trachealringe sind eindeutig, sowohl von dem weniger echogen umgebenden Gewebe als auch vom echoleeren Lumen abgrenzbar. Der Larynx läßt sich gut darstellen, indem man die Trachea kranialwärts verfolgt. Diese endet beim Übergang in den Hypopharynx mit einer konusförmigen Einengung des trachealen Flüssigkeitsbandes. Die Recessus piriformes können hier durch ein leichtes Kippen des Schallkopfes (um ein bis zwei Grad nach lateral) dargestellt werden. Teile der Epiglottis lassen sich als kleine echogene in den Hypopharynx hineinragende Strukturen visualisieren. Durch eine um ein bis zwei Millimeter nach



ventral gerichtete Schallkopfbewegung verschwindet die Epiglottis und es läßt sich beiderseits die Aryepiglottis darstellen. Wenn von der Längseinstellung der Trachea der Schallkopf nach dorsal um ein bis zwei Millimeter bewegt wird, kommt man in die Ösophagusregion. Der proximal kollabierte Ösophagus ist beim normalen Fetus nicht darstellbar. Die großen Halsgefäße verlaufen parallel zur Trachea. Die A. carotis communis entspringt rechts aus dem Truncus brachiocephalicus. Links stammt sie aus dem Aortenbogen. Der Truncus brachiocephalicus verläuft von rechts links nach rechts vor der Trachea und teilt sich kurz nach seiner Kreuzung mit dieser in A. carotis communis dextra und A. subclavia dextra. Lateral der A. carotis communis liegt die V. jugularis interna. Sonobiometrische Untersuchungen zeigten eine deutliche Zunahme des Trachealdurchmessers (TD) im Verlauf der Schwangerschaft: von 1,38 mm  $\pm$  0,19 mm in der 15. SSW auf 4,90 mm  $\pm$  1,13 mm in der 39. SSW (Median  $\pm$  SA). Im Bereich des Larynx und des Pharynx konnte ebenfalls eine Zunahme des Durchmessers von jeweils 4,08 mm  $\pm$  0,78 mm in der 15. SSW auf 12,5 mm  $\pm$  0,28 mm in der 39 SSW und 3,18 mm  $\pm$  0,72 mm in der 15. SSW auf 9,35  $\pm$  1,34 in der 39. SSW beobachtet werden.

Fehlbildungen der fetalen Halsregion können bereits pränatal zu einer Störung der normalen funktionellen Abläufe (Schluckaktion, Atembewegungen) führen. Es konnte gezeigt werden, daß durch die sonographische Untersuchung der fetalen Halsregion sowohl die rechtzeitige Diagnose (Kalache u. Mitarb. 1997b, 1998b) als auch eine Einschätzung der Prognose möglich ist (Kalache u. Mitarb. 1999c).

## **1.6. Doppler-Sonographie**

### **1.6.1. PW-Doppler-Sonographie**

Im Doppler-Sonogramm eines Gefäßes wird die zugehörige Blutströmung in ihrem Zeitverlauf repräsentiert. Die im beschallten Gefäß unterschiedlich schnell fließenden Blutpartikel verursachen ein Spektrum von Doppler-Frequenzverschiebungen. Dieses Doppler-Spektrum entspricht der Verteilung von unterschiedlich schnellen Anteilen der Blutsäule, den Blutkörperchen, über den Gefäßquerschnitt. Während bei einer gleichmäßigen, laminaren Strömung ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil

im Gefäß zu erwarten ist, kommt es im Zusammenhang mit Beschleunigungen zu einem flachen Strömungsprofil, das auch als *plug flow* bezeichnet wird. Statt der Parabole kommt es zu einem flachen Strömungsprofil. Die Geschwindigkeit der schnellsten Partikel zu einem Zeitpunkt  $t$  entspricht den höchsten Doppler-Frequenzverschiebungen  $V_{\text{Max}}(t)$ . Über einen Zyklus gemittelt, ergibt sich daraus die zeitgemittelte maximale Doppler-Frequenzverschiebung  $V_{\text{Max}}(\text{TA})$ . Der Verlauf dieser höchsten momentanen Frequenzverschiebungen über die Zeit wird in der zweidimensionalen Darstellung mit Geschwindigkeits- und Zeitachse als Hüllkurve dargestellt. Die intensitätsgewichtete mittlere Doppler-Frequenzverschiebung repräsentiert die durchschnittliche Doppler-Frequenzverschiebung im Gefäßquerschnitt zu einem bestimmten Zeitpunkt  $V_{\text{Mean}}(t)$ . Über einen Zyklus gemittelt, ergibt sich daraus die zeitgemittelte maximale Doppler-Frequenzverschiebung  $V_{\text{Mean}}(\text{TA})$ . Diese Größe stellt die Basis quantitativer Blutströmungsmessung dar. Die Multiplikation dieser mittleren Geschwindigkeit mit der Fläche des Gefäßquerschnitts ergibt die Strömungsmenge in dem entsprechenden Zeitabschnitt. Die  $V_{\text{Mean}}(\text{TA})$  ist im Falle einer laminaren Strömung die Hälfte der  $V_{\text{Max}}(\text{TA})$ .  $V_{\text{Mean}}(\text{TA})$  und  $V_{\text{Max}}(\text{TA})$  sind nahezu identisch im Fall, wenn es sich um ein flaches Strömungsprofil handelt.

Bei dem gepulsten Doppler wird gezielt das *sample volume* (SV) auf das mittels B-Mode dargestellte Gefäß positioniert. Die gleichzeitige Kenntnis von Schallstrahl und Gefäßverlauf erlaubt die Berechnung des Schalleinfallswinkels und eine Aussage über absolute Geschwindigkeiten. Ein weiterer Vorteil ist die einzige Ableitung von Fluß im untersuchten Gefäß ohne störende Signale von Nachbargefäßen. Es besteht jedoch die Gefahr, einige Doppler-Frequenzverschiebungen innerhalb des Gefäßes nicht zu erfassen, wenn im Falle eines laminaren Flusses der SV zu klein gewählt wird. Die gemessenen Geschwindigkeiten sind in diesem Fall nicht repräsentativ für den gesamten Gefäßquerschnitt. Im Falle eines flachen Flusses spielt die Größe des SV keine Rolle.

In der Frauenheilkunde steht meist die Untersuchung des Verlaufs der Hüllkurve  $V_{\text{Max}}(\text{TA})$  im Zentrum des Interesses. Die Pulsatilität der Strömung in den Arterien und Venen vermittelt u.a. einen Eindruck von den Gefäßverhältnissen im nachgeschalteten Gefäßgebiet. Nimrod u. Mitarb. (1989) fanden eine starke Korrelation zwischen den mittels PW-Doppler und den invasiv ermittelten Quotienten von maximaler und minimaler Geschwindigkeit (AB-Ratio). Embolisierungsexperimente der

Plazenta zeigten ferner, daß der AB-Ratio mit dem Gefäßwiderstand in der Plazenta gut korreliert

Informationen über Strömungsmenge (Volumenflußrate) sind jedoch von höherer Bedeutung. Diese Volumenflußrate wird, wie bereits erwähnt, durch die Multiplikation der über die Zeit integrierten intensitätsgewichteten mittleren Geschwindigkeit mit der Fläche des Gefäßquerschnitts errechnet. Experimentelle Untersuchungen haben eine starke Korrelation zwischen der invasiv gemessenen und der mittels Doppler errechneten Strömungsmenge (Rasmussen 1987).

Volumenmessungen konnten sich jedoch in der Geburtshilfe nicht etablieren. Die Ursachen hierfür sind hauptsächlich durch technische Einschränkungen bedingt. Einschallwinkel von unter 30°, genaue Berechnung der Querschnittsfläche und Kenntnis über das Strömungsprofil, ob flach wie in der Aorta mit dem Herzen als vorgeschaltetes Reservoir wirkend oder laminar wie der Vena umbilicalis, sind wichtige Voraussetzungen (Gill 1979; Eik-Nes u. Mitarb. 1980, 1982, 1984).

### **1.6.2. Farb-Doppler-Sonographie**

Die Farbkodierung bietet die Möglichkeit, nicht nur an einem Ort, sondern in einem größeren Bildausschnitt differenzierte Aussagen über das Vorliegen von Blutströmungen zu machen. Die Strömungsinformation wird durch eine Rot-Blau-Kodierung der beiden Blutflußrichtungen zum Schallkopf hin und von ihm weg dargestellt. Höhere Doppler-Frequenzen werden in hellen Farben markiert. Strömungstörungen wie Turbulenzen werden durch zusätzliche Farbe, meist gelbe oder grüne erkennbar. Wie bei den PW-Doppler-Verfahren ist es wichtig, Winkel zwischen dem Doppler-Schallstrahl und dem zu untersuchenden Gefäß zu berücksichtigen. Ein Winkel von 0° führt zu einer maximalen Doppler-Frequenzverschiebung, während ein Winkel von 90° keine Strömungsdetektion mehr erlaubt.

Mittels farbkodierter Doppler-Sonographie als auch PW-Doppler-Verfahren besteht das Problem, die niederfrequenten Doppler-Frequenzen darzustellen. Nach dem sogenannten Nyquist-Theorem können damit nur Doppler-Frequenzen korrekt dargestellt werden, die höchstens die Hälfte der gesendeten Frequenz betragen. Der Wunsch nach Erhöhung der PRF ist jedoch durch die gewünschte Eindringtiefe ins Gewebe limitiert, da der nächste Ultraschallimpuls erst dann ausgestrahlt werden kann, wenn alle

erwarteten Reflexionen eingetroffen sind. Bei Doppler-Frequenzen größer als  $PRF/2$  kommt es zum sogenannten *aliasing* Effekt.

### 1.6.3. Sicherheitsaspekte

Seit der Mitteilung von Macintosh und Davey (1970) über Chromosomen-Aberrationen in ultraschall-exponierten menschlichen Lymphozyten ist der mögliche schädigende Einfluß von diagnostisch angewandtem Ultraschall Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen gewesen. Die häufig gestellte Frage ist, ob die niedrigen Mengen von ausgestrahlter Energie überhaupt einen biologischen Effekt haben (Salvesen und Eik-Nes 1995).

Zahlreiche nationale und internationale Körperschaften, wie das American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) und die Food and Drug Administration (FDA) haben Stellungnahmen zur biologischen Sicherheit diagnostisch angewandten Ultraschalls abgegeben. Dabei wird einheitlich der Schluß gezogen, daß kein sicherer Nachweis dafür erbracht werden konnte, daß diagnostisch angewandter Ultraschall zu einer Schädigung ihrer Nachkommen oder der Untersucher selbst führt. Für thermische Effekte und Kavitation hat die AIUM auf der Grundlage von experimentellen Arbeiten eine In-Situ-Temperatur von 41 °C oder darüber und einen Spitzendruck von über 10 Mpa als kritische Werte angegeben. Diese Werte werden im B-Mode nicht erreicht. Im Gegensatz dazu können bei Doppler-sonographischen Untersuchungen insbesondere bei dem PW-Doppler-Verfahren, weniger bei der Farbkodierung die genannten Grenzwerte unter Umständen überschritten werden. Der Anwender muß daher auf die Wahl eines geeigneten Schallkopfes, auf eine optimale Geräteeinstellung und auf die Untersuchungszeit achten. In der Regel sollte mit einer niedrigen Schallintensität ( $< 100 \text{ mW/cm}^2$ ), mit einem möglichst niedrig frequenten Schallkopf und in einer minimalen Zeit die Untersuchung durchgeführt werden.

## 2. ÜBERLEGUNGEN UND ZIELE

---

Die FAB unterliegen einer erheblichen Variabilität. Untersuchungen, die sich mit der Analyse fetaler Atemmuster befaßten, deuten sowohl im Tierexperiment (Stark u. Mitarb. 1993) als auch beim menschlichen Fetus (Genser und Hathorn 1989) auf eine zentrale Steuerung der FAB hin. Diese Steuermechanismen sollen über eine längere Zeitspanne, die sich weit hinaus über einen einzelnen Atemzyklus erstreckt, wirken. So wird vermutet, daß die Charakteristik eines Atemzuges von dem vorherigen beeinflußt wird und den Typ des folgenden Atemzuges beeinflußt. Dieser wichtige Aspekt wurde in vergangenen Untersuchungen der FAB leider nicht beachtet. Wir haben daher versucht, eine langanhaltende kontinuierliche Ableitung der Trachealflußgeschwindigkeiten durchzuführen. Es wurden nur Phasen mit regelmäßigen symmetrischen Doppler-Spektren berücksichtigt. Ziel unserer Arbeit war es, mittels Farb- und Spektral-Doppler-Sonographie die intratrachealen FAB-abhängigen Strömungsveränderungen während dieser reproduzierbaren regelmäßigen Periode zu analysieren. Anhand der erhaltenen Spektren sollte die Veränderung von bestimmten Parametern der FAB in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft untersucht werden. Es wurden Messungen bezüglich der Dauer der Inspiration und der Expiration sowie der Volumenflußrate während der Inspiration und der Expiration durchgeführt.

Unsere Untersuchungen wurden zum Teil in der kanalikulären Phase (16.–26. SSW), aber hauptsächlich in der sacculären Phase (25. SSW–Geburt) durchgeführt. Die letzte Phase ist durch ein zum Gestationsalter proportionales Wachstum der Lunge charakterisiert (Alfonso u. Mitarb. 1993). Wir postulierten, daß das FAB-bedingte intratracheale Flußvolumen mit dem Gestationsalter und damit mit dem intrauterinen Wachstumsverhalten der fetalen Lunge korreliert. In dieser Phase findet außerdem eine Ausreifung des Surfactantsystems als Vorbereitung für die

postnatale Periode statt. Mit vollendeter 36. SSW ist daher die fetale Lungenreife zum Großteil vollendet (Harding 1994). Eine weitere Hypothese war, daß während dieser Phase der Lungenentwicklung eine charakteristische Veränderung der fetalen Ventilation zu erkennen ist, die nicht nur Informationen über das Wachstum der Lunge, sondern auch Aufschluß über den Reifezustand der Lunge gibt.

Eine der Haupteinschränkungen bei Volumenberechnungen mittels Doppler-Sonographie bleibt nach wie vor die Zuverlässigkeit der Messung der Querschnittsfläche des untersuchten Gefäßes (Eik-Nes u. Mitarb. 1984; Kiserud und Rasmussen 1998). Die Berechnung von Flußvolumina in kleinen Gefäßen sollen besonders ungenau sein. Der Durchmesser der menschlichen fetalen Trachea variiert zwischen  $2,14 \text{ mm} \pm 0,4 \text{ mm}$  in der 20. SSW und  $4,9 \text{ mm} \pm 1,13 \text{ mm}$  in der 39. SSW (Kalache u. Mitarb. 1999b). Unsere Untersuchungen zur Veränderung der fetalen Ventilation bleiben daher spekulativ ohne Validierung im Tierexperiment. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es daher, im Rahmen einer tierexperimentellen Studie die Möglichkeit der Durchführung von nichtinvasiven Messungen der Trachealflußgeschwindigkeiten mittels Doppler-Sonographie beim Schafsfeten zu untersuchen. Es sollte dabei geprüft werden, ob die oberen Atemwege (Trachea, Larynx und Pharynx) beim Schafsfeten darstellbar sind und ob sich genau wie beim menschlichen Fetus geeignete Schnittebenen definieren lassen, um diese mittels hochauflösender Real-Time-Sonographie auszumessen. Die sonographisch gemessenen TD sollten mit dem durch postmortale stereomikroskopische Messungen ermittelten Durchmesser verglichen werden. Dadurch sollte eine Aussage über die Genauigkeit der sonographisch ermittelten TD geprüft werden. Wir postulierten, daß die sonographisch gemessenen Durchmesser eng mit den postmortalen Messungen korrelieren.

Das ultimative Ziel unserer Untersuchungen ist es, eine reproduzierbare nichtinvasive Methode zu finden, um die fetale Lungenentwicklung zu untersuchen. Es soll eine mit den postnatalen Techniken vergleichbare Methode zur Untersuchung der Atemfunktion beim Neugeborenen erstellt werden.

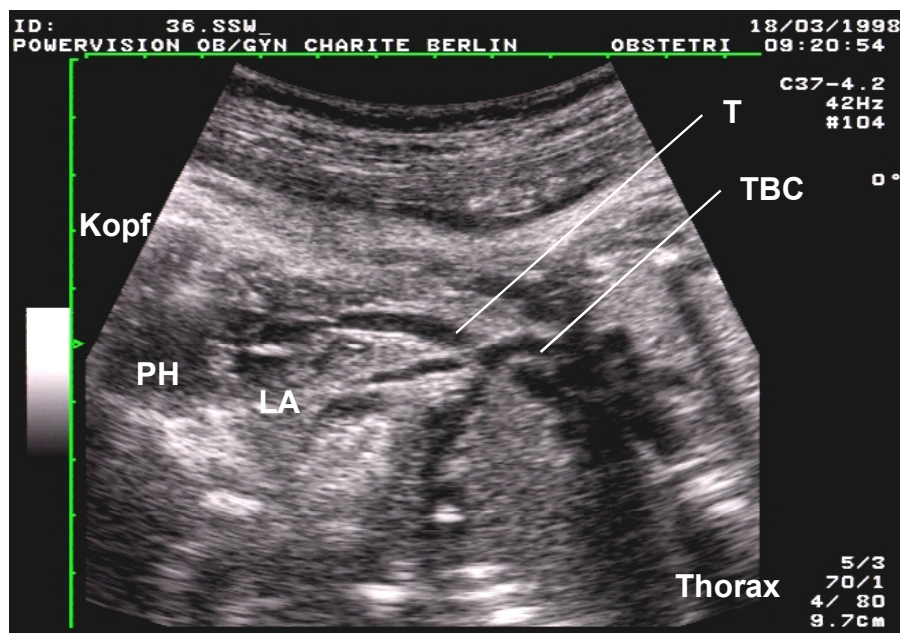
## 3. MATERIAL UND METHODE

---

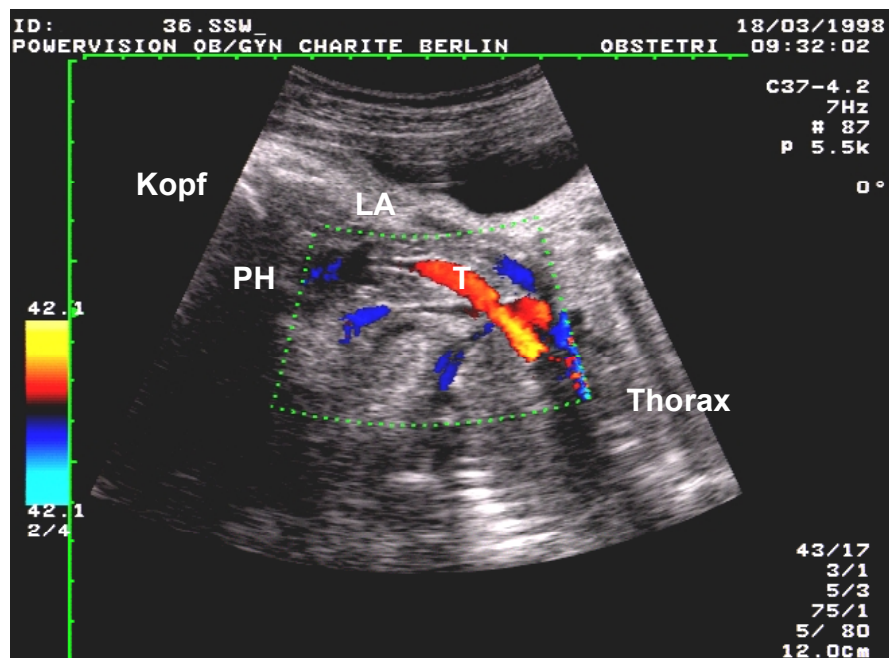
### 3.1. Untersuchungen am menschlichen Fetus

#### 3.1.1. Patienten

Die Doppler-sonographische Studie wurde in einem Zeitraum von 2,5 Jahren (Januar 1996–Juni 1998) durchgeführt. Es wurde versucht, Ventilationsmessungen bei 300 Feten mit einem errechneten Gestationsalter zwischen der 20. SSW und dem Termin durchzuführen, bei denen FAB mittels Real-Time-Sonographie zu beobachten waren. Es handelte sich hierbei um schwangere Patientinnen, die im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge in die Abteilung Pränatale Medizin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Charité der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Campus Charité Mitte überwiesen wurden. Das Gestationsalter der Patientinnen wurde anamnestisch nach Naegel'scher Regel geprüft. Es wurde bei Verdacht auf Terminunsicherheit durch eine Ultraschalluntersuchung mit Messung der gängigen biometrischen Parameter wie Kopfumfang, Abdomenumfang und Femurlänge gesichert. Maternale Erkrankungen, die das fetale Wachstum beeinflussen, wie beispielsweise eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie oder ein Diabetes mellitus, wurden ausgeschlossen. Keine der Schwangeren fand sich zum Untersuchungszeitpunkt unter der Geburt. Das Rauchen oder die Einnahme von Medikamenten, die die FAB beeinflussen, wie zum Beispiel  $\beta$ -Mimetika oder Neuroleptika, schloß die Patientinnen ebenfalls von der Studie aus. Da die Studie eine Querschnittsstudie vorsah, wurde jede Patientin nur einmal untersucht.



**Abbildung 5.** Frontalschnitt der fetalen Halsregion in der 36. SSW. Die Trachea stellt sich als eine flüssigkeitsgefüllte Säule in der langen Achse des fetalen Halses dar. PH: Pharynx; LA: Larynx; T: Trachea; TBC: Truncus brachiocephalicus.

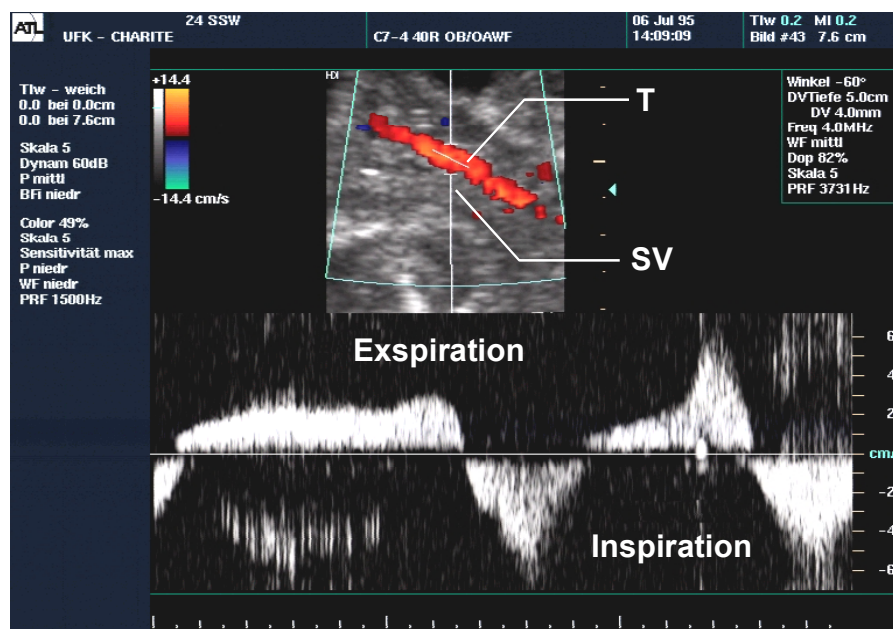


**Abbildung 6.** Frontalschnitt der fetalen Halsregion in der 36. SSW. Der exspiratorische Trachealfluß (rotes Signal) läßt sich im Farb-Doppler leicht vom Blutfluß in den Halsgefäßen (blaue Signale) unterscheiden. PH: Pharynx; LA: Larynx.



### 3.1.2. Datenerhebung

Alle Untersuchungen wurden am Vormittag durchgeführt. Die Patientinnen lagen dazu in Rückenlage mit leicht erhöhtem Kopf. Die Untersuchung dauerte zwischen 20 und 40 min, abhängig von der erfolgreichen Ableitung repräsentativer Doppler-Kurven. Die Untersuchung erfolgte mittels eines HDI-3000-Ultraschallgerätes der Firma ATL (Advanced Technology Laboratory, Solingen, Deutschland) mit Farb- und Spektral-Doppler-Option. Entsprechend dem maternalen Habitus und der Entfernung des Feten von den Bauchdecken wurde der Schallkopf von entweder 4–7 oder 2–4 MHz gewählt.



**Abbildung 7.** Ableitung der intratrachealen Flußgeschwindigkeiten bei einem Fetus in der 24. SSW. Das Sample Volume (SV) wird auf das intratracheale Farb-Doppler-Signal gelegt. Das entsprechende Doppler-Spektrum stellt sich als positive (Expiration) und negative (Inspiration) Signale dar.

Sobald in der Übersichtsvergrößerung im Real-Time-Mode FAB als rhythmische Kontraktionen des Zwerchfells feststellbar waren, wurde die fetale Halsregion im Frontalschnitt eingestellt (Abbildung 5). Die fetale Trachea war bei geeigneter Vergrößerung in dieser Einstellung für den Zweck der Studie am besten beurteilbar. Sie stellte sich als

flüssigkeitsgefüllte Säule in der langen Achse des fetalen Halses dar. Der Larynx befand sich dabei proximal des SV.

Nach optimaler Einstellung wurde der Farb-Doppler aktiviert, um den Trachealfluß nachzuweisen (*Abbildung 6*). Die initiale maximale Geschwindigkeit war auf 25 cm/s eingestellt und wurde entsprechend der maximalen Geschwindigkeit der abgeleiteten korrigiert. Die Nulllinie wurde so gewählt, daß sowohl die positiven maximalen Geschwindigkeiten als auch die negativen maximalen Geschwindigkeiten darstellbar waren. Der Hochpaßfilter wurde auf ein Minimum eingestellt. Der Trachealfluß stellte sich in Abhängigkeit von der Strömungsrichtung alternierend in rot (zum Schallkopf hin) oder in blau (vom Schallkopf weg) dar und konnte damit leicht vom einheitlichen Blutfluß in den Halsgefäßen unterschieden werden.

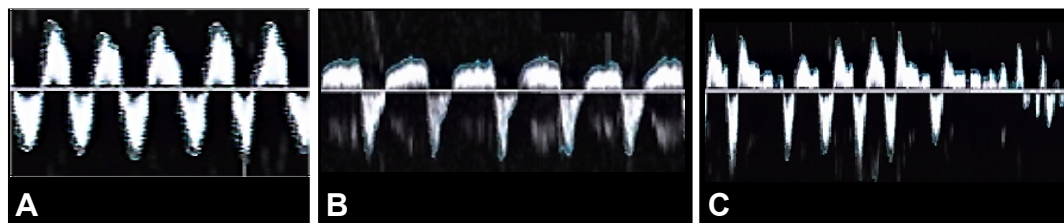
Es wurde dann der SV über die Farbfläche der Trachea direkt unterhalb des Larynx positioniert (*Abbildung 7*). Die Breite des SV wurde so gewählt, daß er den Durchmesser der Trachea überdeckte und betrug 3 mm bis 5 mm. Es wurde versucht, einen möglichst kleinen Einschaltwinkel (kleiner  $60^\circ$ ) einzuhalten. Eine Winkelkorrektur wurde in allen Fällen durchgeführt. Die Ableitungen wurden im Duplexverfahren mit simultaner Darstellung von B-Bild- und Doppler-Spektren durchgeführt. Dadurch konnte jederzeit eine Korrektur des Einfallswinkels oder eine Positionierung des SV vorgenommen werden. Durch diese Technik ließ sich ein klares Bild der Doppler-Spektren darstellen. Entsprechend den Atemphasen zeigte sich ein sinusoidales Flußbild mit positiven Spektren während der Expiration und negativen Spektren während der Inspiration.

In 5 Fällen befand sich der Larynx distal des SV und es mußte eine Invertierung des Flußbildes durchgeführt werden, um eine einheitliche Darstellung mit Expiration oberhalb und Inspiration unterhalb der Nulllinie zu erhalten. In jedem Falle wurde versucht, die maximal mögliche Anzahl von aufeinanderfolgenden Atemzyklen abzuleiten. Die Ableitung wurde mit der niedrigsten Durchlaufgeschwindigkeit durchgeführt. Die Untersuchung wurde auf einem S-VHS-Videorekorder (Panasonic AG 7350) aufgenommen.

Anschließend wurde der innere Durchmesser der Trachea in Höhe des SV On-Line ausgemessen. Dazu wurde mittels Cine-Loop-Technik ein geeignetes Bild der Trachea ausgewählt und mit der Zoom-Funktion in eine geeignete Vergrößerung zur exakten Positionierung der Meßpunkte gebracht.

### 3.1.3. Datenanalyse

Die auf Video aufgezeichneten Doppler-Spektren wurden im Slow-Motion-Mode betrachtet. Mit Hilfe dieser Technik konnte eine Vorauswahl der Atemperioden getroffen werden. Die Bilder der Doppler-Kurven wurden in digital speicherbare Einzelbilder zerlegt. Die Speicherung erfolgte in einem klinisch orientierten Datenspeicherprogramm PIA (Professional Image Achiving, Deutschland). Nach Komprimierung der in Einzelbilder zerlegten Atemschleifen in einem TIF (*tagged image file*)-Format wurden diese in das Bildverarbeitungsprogramm Adobe Photoshop® (Version 4.0) transferiert. Die Doppler-Kurven wurden dann entsprechend aus dem gespeicherten Duplex-Ultraschallbild herausgeschnitten. In einem letzten Schritt wurden in dem Präsentationssprogramm Microsoft® PowerPoint® (Version 7.0) diese digital kalibrierten Einzelbilder maßstabsgerecht zu den mit Video aufgenommenen originalen Atemepisoden wieder zusammengesetzt. Durch die Länge der Atemepisoden war es jedoch nicht möglich, diese Kurven in ihrer Gesamtheit auf dem Bildschirm zu betrachten. Dem wurde abgeholfen, indem die unvollständig zusammengesetzten Atemabschnitte ausgedruckt wurden, und daraus ein Papierstreifen entsprechend der Länge der Atemepisode hergestellt werden konnte. Auf diese Weise standen nun die Atemperioden als Ganzes dem Betrachter zur Verfügung.



**Abbildung 8.** Doppler-Spektren während der unterschiedlichen Atemperioden.

(A) Regelmäßig symmetrisch.

(B) Regelmäßig asymmetrisch.

(C) Unregelmäßig.

Nach visueller Betrachtung dieser als Papierstreifen vorliegenden Atemperioden fiel auf, daß zwischen einem regelmäßigen und einem unregelmäßigen Atemmuster eindeutig unterschieden werden konnte (*Abbildung 8*). Die unregelmäßigen Atemmuster stellten sich asymmetrisch mit variabler Amplitude und Dauer der einzelnen Atemzyklen dar, während wir bei regelmäßiger Atmung mehrere aufeinanderfolgende symmetrische Atemzyklen beobachten konnten. Wir definierten eine regelmäßige Atemepisode, wenn mindestens fünf oder mehr hintereinander ununterbrochene symmetrische Atemzyklen vorkamen. Die entsprechende Sequenz wurde für die Analyse der fetalen Ventilation gewählt.

### 3.1.4. Ventilationsparameter

Die Analyse der ausgewählten Atemzyklen erfolgte Off-Line mit Hilfe des Computer-Analyse-Systems Image Vue DCR (Nova Microsonics, Mahweh, New Jersey, USA). Dazu wurden die regelmäßigen Atemphasen auf dem Video aufgesucht und auf dieses Programm überspielt, die Zeit- und Geschwindigkeitsskalen wurden kalibriert.

Aus den fünf ausgewählten Kurven wurden jeweils folgende Parameter bestimmt: (1) Dauer der Inspiration ( $T_i$ ) gemessen vom Beginn der Inspiration bis zum Beginn der Expiration, (2) Dauer der Expiration ( $T_e$ ) gemessen vom Beginn der Expiration bis zum Beginn der folgenden Inspiration, (3) die über die Dauer der Inspiration integrierte intensitätsgewichtete maximale Geschwindigkeit ( $TVI_i$ ), und (4) die über die Dauer der Expiration integrierte intensitätsgewichtete maximale Geschwindigkeit ( $TVI_e$ ).

Das fetale Atemzugsvolumen (Vol) läßt sich bei Annahme, daß die Trachea zylinderförmig ist, mit folgender Formel berechnen:

$$\text{Vol} = \pi \cdot (\text{TD}/2)^2 \cdot \text{TVI}.$$

Folgende Faktoren sind außerdem bestimmend: (1) Der TD verändert sich während der Ventilation unwesentlich. (2) Die Lungenflüssigkeit im Gegenteil zum Blut beinhaltet keine oder nur wenige Partikel, das Strömungsprofil während der FAB ist dementsprechend flach und die maximale Geschwindigkeit über den gesamten Querschnitt der Trachea gleichermaßen verteilt.

### 3.1.5. Statistische Auswertung

Die Daten wurden in fünf Gruppen unterteilt entsprechend dem Gestationsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung und die Ergebnisse als Gruppenmediane angegeben. Die Daten waren zum Teil unregelmäßig verteilt. Es mußte daher von einer Mittelwertberechnung pro Gruppe mit Angabe der Standardabweichung abgesehen werden. Es wurden für jede Datengruppe die Quartile geliefert. Die Werte sind in minimaler, unterer Quartil (0,25-Quantil), Median (0,5-Quantil), oberer Quartil (0,75-Quantil) und maximaler Wert angegeben. Die Kruskal-Wallis einfaktorielle Varianzanalyse (*ANOVA=analysis of variance*) für nicht parametrische Daten wurde für den Gruppenvergleich verwendet. Die Stichproben wurde dann paarweise mit dem Dunn's Test verglichen. Ein Korrelationskoeffizient  $p \leq 0,05$  wurde als signifikant betrachtet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SigmaStat, Version 2,0.

Alle Untersuchungen wurden vom selben Untersucher durchgeführt (KDK). Das Studienprotokoll des Forschungsvorhabens "Untersuchung der Grundlagen der fetalen Lungenentwicklung und Reifung" als Teilvorhaben des BMBF-Forschungsprojektes "Perinatale Lunge" wurde der Ethikkommission der Humbolt-Universität zu Berlin der Charité vorgelegt und genehmigt.

## 3.2. Tierexperimentelle Untersuchungen

Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden im Tierlabor der *University College London Medical School* in Zusammenarbeit mit dem *Fetal and Neonatal Research Group* des *Department of Obstetrics and Gynaecology* durchgeführt. Die Studie wurde in einem Zeitraum von 6 Monaten (Januar 1999 bis Juni 1999) erstellt. Es wurden die Feten von 20 Schafen des 66. bis 74. (Mittelwert, 70; SA, 2) errechneten Trächtigkeitstages (Termin 148 Tage) untersucht. Dieser Zeitraum entspricht etwa einer 18.-20. SSW beim menschlichen Fetus.

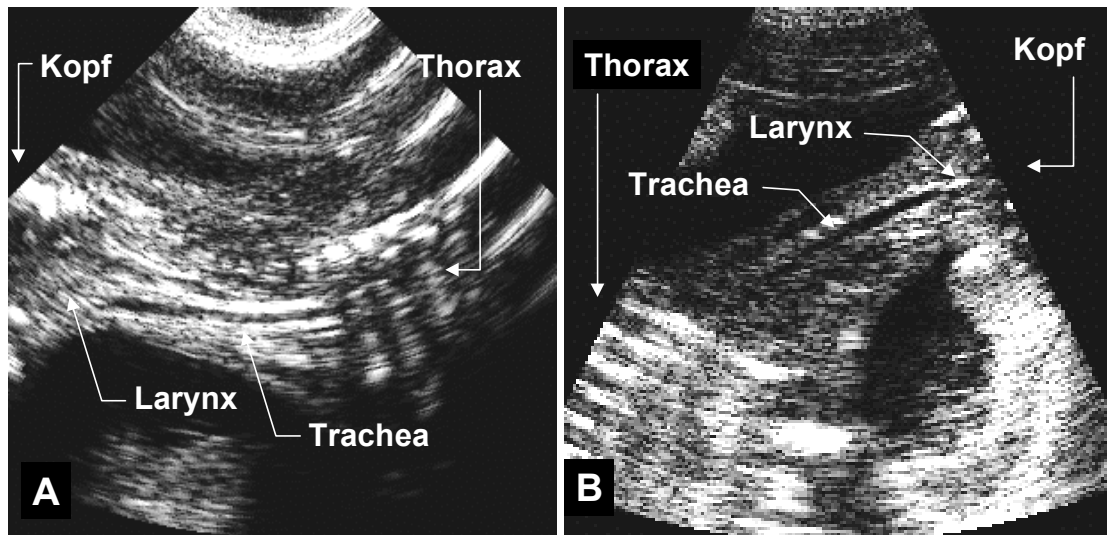
### 3.2.1. Erhebung und Analyse der Daten

Alle Ultraschalluntersuchungen wurden ohne Gabe von Narkosemittel an die Mutter zur Beruhigung durchgeführt. Die trächtigen Muttertiere wurden einige Tage vor dem Beginn der Untersuchung in das Laboratorium gebracht, so daß sie sich der neuen Umgebung völlig anpassen konnten und so eine ungewöhnliche Streßsituation für die Tiere ausgeschlossen wurde. Jedes Tier wurde in die Rückenlage versetzt und in dieser für ca. 15 min durch einen Helfer festgehalten. Während dessen wurde ihm die Wolle im Bereich des unteren Abdomens entfernt. Danach führten wir mit einer fettlösenden Substanz eine Reinigung der freigesicherten Region durch. Das Tier wurde dann von dieser Position befreit und nach ca. 10 min ein zweites Mal in die Rückenlage versetzt. Diese Prozedur ließ in der Regel eine Ultraschalluntersuchung von ca. 30 min zu. Danach wurden die Tiere unruhig und empfindlich, was in den meisten Fällen zur abrupten Beendigung der Untersuchung zwang.

Zum Aufsuchen der Trachea wurde zuerst der fetale Thorax eingestellt und kranialwärts verfolgt bis die fetale Halsregion sich im Querschnitt darstellte. Die Trachea stellte sich in dieser Schnittebene als die einzige echoleere Struktur in der vorderen Halsregion dar. Aus dieser Einstellung wurde dann in eine Längseinstellung übergegangen (*Abbildung 9*). Der innere Durchmesser der Trachea wurde in einer Einstellung gemessen, in der die Trachea parallel zum Schallkopf verlief. Es wurde darauf geachtet, daß die Messungen ca. 1 cm distal vom Larynx durchgeführt wurden. Zur Messung wurde das Bild mit dem breitesten Durchmesser gewählt. Dazu wurde per Cine-Loop-Mode ein geeignetes Bild der Trachea ausgewählt und mit der Zoom-Funktion in eine geeignete Vergrößerung zur exakten Positionierung der Meßpunkte gebracht. Es wurden jeweils 3 Bilder für die Off-Line-Messungen digital gespeichert.

Die Tiere wurden ca. 24 Stunden später mittels einer Überdosis Pentobarbitone getötet. Danach wurden die Feten per laparotomiam aus dem Uterus entnommen und die Nabelschnur durchtrennt. Die Trachea wurde nach vorderer Thorakotomie vorsichtig abpräpariert, von der Lunge getrennt und in einer physiologischen Lösung fixiert. Die Messungen unter dem Stereomikroskop wurden in der folgenden Stunde durchgeführt. Es wurde vorsichtig unter mikroskopischer Sicht in einer transversalen Ebene eine dünne Scheibe isoliert. Der Trachealring wurde ca. 1 cm distal vom Larynx entsprechend der Höhe, bei der die Ultraschallmessung

durchgeführt worden ist, geschnitten. Der innere Durchmesser wurde in mehreren Ebenen abgefaßt und ein Mittelwert aus mindestens 3 Messungen gebildet.



**Abbildung 9.** Längseinstellungen der Halsregion bei einem Schafsfetus am 69. Tag mit Darstellung der Trachea. Der innere Trachealdurchmesser wurde in einer Einstellung gemessen, in der die Trachea parallel zum Schallkopf verlief (A).

### 3.2.2. Geräte

Für die Untersuchungen am Schafsfeten wurde ein Vingmed CFM 800 (Vingmed Sound, Horten, Norway) hochauflösendes Ultraschallgerät mit Zoom-, Cine-Loop-Funktion sowie Spektral- und Farb-Doppler, eingesetzt. Es wurde ein mechanischer 5 MHz- Schallkopf mit einer vom Hersteller angegebenen axialen Auflösung von weniger als 0,6 mm verwendet. Alle Meßwerte (B-Bild- und Doppler-Spektren) wurden auf ein S-VHS-Video (Panasonic AG 7350) aufgenommen. Die Daten wurden nachträglich mit dem Doppler-Spektrum-Analyse-Programm Echodisp analysiert.

Die postmortalen Messungen wurden mittels eines Stereomikroskops (Kyowa, Tokyo, Japan) mit einer 10fachen Vergrößerung

sowie mit einem Mikrometer mit einer 3fachen Vergrößerung (Ealing Electro-Optics, Ealing, UK) durchgeführt.

### **3.2.3. Statistische Auswertung**

Es wurde die Korrelation der sonographischen Daten mit den stereomikroskopischen Messungen berechnet. Die Übereinstimmung der stereomikroskopischen und sonographischen Messungen wurde mittels der sogenannten Bland-Altman-Methode (1986) verglichen. Diese Methode ermöglicht die Überprüfung der Abweichungen der mittels verschiedener Messungen erhaltenen Ergebnisse. Es kann von einer guten Übereinstimmung ausgegangen werden, wenn der Mittelwert beider Messungen zwischen der Differenz von 2 Standardabweichungen der mikroskopischen und der sonographischen Messungen liegt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 7.5.

Alle sonographischen sowie stereomikroskopischen Untersuchungen wurden von dem selben Untersucher durchgeführt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der lokalen Richtlinie für tierexperimentelle Untersuchungen, die *UK Home Office regulations and the Guidance for the Operation of Animals (Science Procedures) Act (1986)* erstellt.



## 4. ERGEBNISSE

---

### 4.1. Fetale Ventilationsparameter

Die Doppler-sonographische Darstellung des FAB, bedingt durch intratracheale Flüssigkeits-Bewegung wurde insgesamt bei 280 Feten versucht. In 64 Fällen war eine Darstellung der Trachea bzw. eine korrekte Platzierung des SV auf die fetale Trachea mit einem Winkel von weniger als 60° nicht möglich. Der Hauptgrund hierfür war eine ungünstige Lage des Feten im Sinne einer dorsoposterioren bzw. dorsoanterioren Lage, die eine Einstellung der fetalen Halsregion im Koronarschnitt verhinderte. Die korrekte Ableitung der Trachealflußgeschwindigkeiten gelang bei den restlichen 216 Fällen. Es konnten jedoch am Ende der Studie nur 47 Fälle für die Analyse der Ventilationsparameter berücksichtigt werden. Das entspricht 16,7% (47/280) der insgesamt untersuchten Feten.

Hauptgründe für den Ausschluß aus der Studie waren die festgelegten Auswahlkriterien der Atemperioden. Für die Auswertung wurden nur diejenigen berücksichtigt, die eine Mindestanzahl von 40 Atemzyklen, mit anderen Worten 40 oder mehr aufeinanderfolgende Inspirations- und Expirationsphasen aufwiesen. Die Hauptgründe für eine Ableitung von weniger als 40 kontinuierlichen Atemzyklen waren plötzliche Kopfbewegungen oder Körperbewegungen des Feten in eine andere Lage. Fetale Schluckbewegungen führten ebenfalls zu einer Unterbrechung der kontinuierlichen Ableitung. Ein Übergang vor der Registrierung von 40 Zyklen in eine Apnoephase war ebenfalls ein Grund zum Ausschluß aus der Studie.

Gestationsalter (SSW)	Gruppen				
	20-23	24-27	28-31	32-35	36-40
Gestationsalter bei der	20 (1)	24 (3)	25 (5)	32 (6)	36 (2)
Ultraschalluntersuchung	22 (2)	25 (2)	29 (3)	33 (3)	37 (2)
(Anzahl der untersuchten	23 (1)	26 (2)	30 (3)	34 (3)	38 (1)
Fälle)		27 (2)	31 (2)	35 (2)	39 (2)
Anzahl der Fälle	4	9	13	14	7

**Tabelle 1.** Einteilung der Feten in Gruppen entsprechend dem Gestationsalter

In *Tabelle 1* sind die 47 Feten, die unseren Auswahlkriterien entsprachen, in fünf Gruppen entsprechend dem Gestationsalter zusammengefaßt. Eine korrekte Ableitung konnte vor der 23. SSW nur bei 8 % (4/47) der Feten erzielt werden. Der höchste Anteil an Feten wurde mit 31 % (15/47) in der Gruppe zwischen der 32.-35. SSW untersucht.

Die Anzahl der abgeleiteten Atemzyklen sind in der *Tabelle 2* zusammengefaßt. Die minimale Anzahl betrug 42 kontinuierliche Atemzyklen und wurde bei einem Fetus in der 22. SSW abgeleitet. Eine maximale Anzahl von 725 aufeinanderfolgenden Zyklen konnte bei einem Feten in der 36. SSW abgeleitet werden.

Gestationsalter (SSW)	Gruppen				
	20-23	24-27	28-31	32-35	36-40
Minimum	42	51	56	49	60
0,25-Quantil	51	58	72	69	70
0,5-Quantil	69	93	128	92	93
0,75-Quantil	101	123	140	137	112
Maximum	149	191	226	190	725

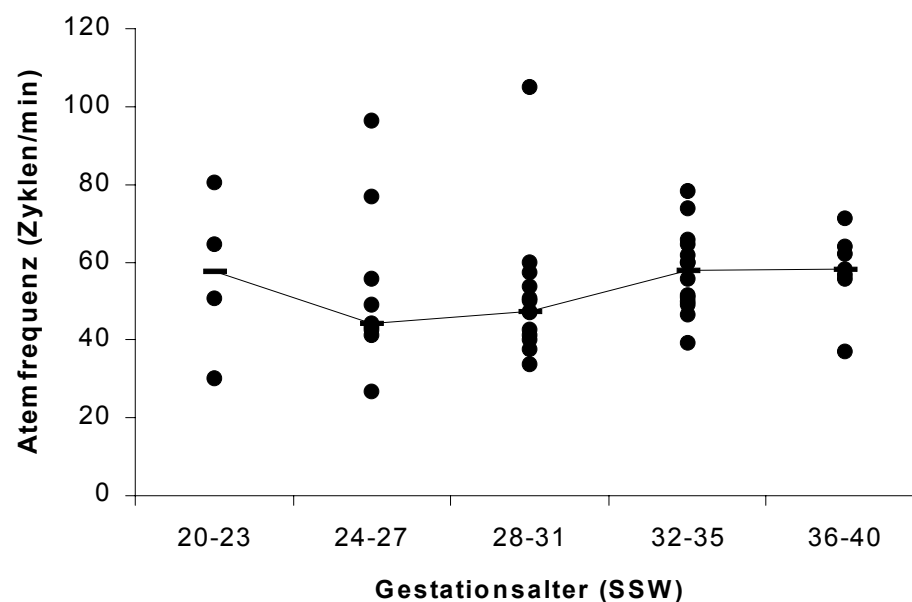
**Tabelle 2.** Anzahl der abgeleiteten Atemzyklen

Die *Tabelle 3* enthält die Dauer der abgeleiteten Atemperioden. Die längste Ableitung gelang in der älteren Gruppe (36.-40. SSW) mit einer Gesamtdauer von 12 min und 44 sec. Die kürzeste Periode wurde in der jüngsten Gruppe (20.-23. SSW) abgeleitet und betrug 39 sec.

Gestationsalter (SSW)	Gruppen				
	20-23	24-27	28-31	32-35	36-40
Minimum	0:39	1:09	1:06	0:49	0:58
0,25-Quantil	0:57	1:31	1:32	1:17	1:23
0,5-Quantil	1:27	1:36	2:27	1:43	1:40
0,75-Quantil	2:05	2:04	2:55	2:16	1:51
Maximum	2:49	4:24	5:42	3:52	12:44

**Tabelle 3.** Dauer der Atemperiode in min:sec

Die *Abbildung 10* gibt die errechnete Atemfrequenz entsprechend des Gestationsalters in obengenannter Gruppeneinteilung wieder. Die mediane Atemfrequenz unterlag in unserer Studie nur geringen Schwankungen. Der Median zwischen den einzelnen Gruppen lag zwischen 44 und 58 Atemzyklen/min. Wir konnten keine Veränderung der Atemfrequenz mit zunehmendem Gestationsalter feststellen, was durch den daraufhin durchgeführten Kruskal-Wallis-Test für Gruppenvergleiche bestätigt wurde.



**Abbildung 10.** Veränderung der fetalen Atemfrequenz mit Angaben der Mediane (–) der einzelnen Datengruppen.

Wir konnten, obwohl die FAB großen Schwankungen unterlag und sehr variabel erschien, zwischen regelmäßigen und unregelmäßigen Atemperioden unterscheiden. Eine regelmäßige Periode wurde definiert, wenn fünf oder mehr aufeinanderfolgende symmetrische Atemzyklen mit konstanter sowohl der Dauer der Inspiration und Expiration sowie der maximalen Geschwindigkeit der Inspiration und Expiration vorlagen. Eine unregelmäßige Atemperiode unterschied sich in Dauer und maximal erreichter Geschwindigkeit der aufeinanderfolgenden Atemzyklen. Bei jedem der 47 Feten, bei denen eine kontinuierliche Ableitung von mindestens 40 Atemzyklen gelang, konnten wir wenigstens eine regelmäßige Phase definieren, die für die Kalkulation der weiteren Ventilationsparameter herangezogen werden konnte.

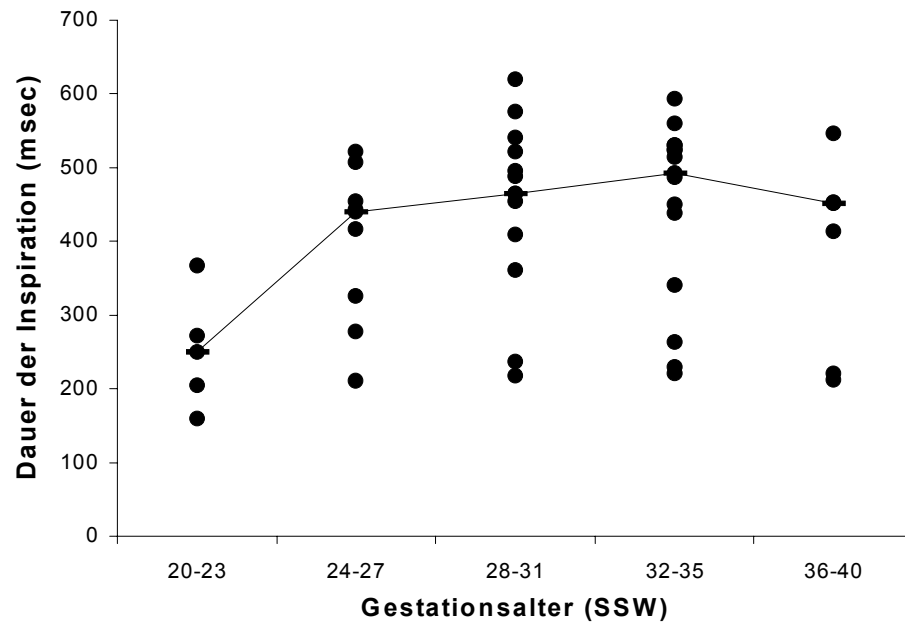
Als Gütekriterium für die subjektive Auswahl der fünf als regelmäßig erscheinenden Zyklen und um die Güte der Messungen zu validieren, haben wir eine Fehleranalyse mit Bestimmung der normierten Standardfehler durchgeführt. Es ergab sich ein Gesamtfehler für die Mittelwerte der Dauer der Inspiration und Expiration sowie der Maximalgeschwindigkeit von Inspiration und Expiration pro Fall von 9,4% und 7,3%. Das ergibt einen durchschnittlichen Fehler von 9,6% je Parameter.

Die *Abbildungen 11* und *12* geben die Dauer der Inspiration und der Expiration wieder. Es ist offensichtlich, daß sowohl für die Dauer der Inspiration als auch für die Dauer der Expiration ab der 24. SSW kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen war.

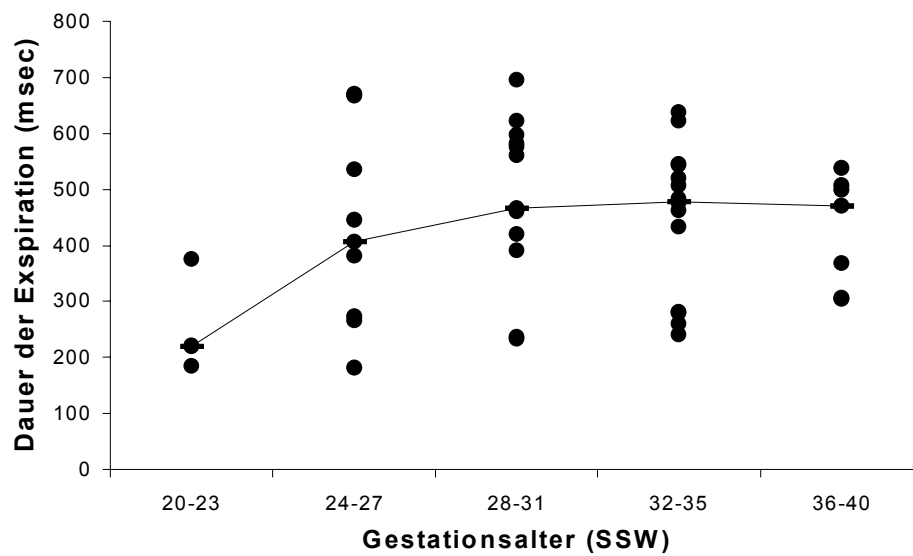
Das intratracheale Flußvolumen, das während einer der zwei Phasen der Atmung bewegt wird, wurde aus den Mittelwerten der Flächen unter den Doppler-Spektren von Inspiration und Expiration und dem Trachealdurchmesser mit der ObG. Formel bestimmt. Das FAB-bedingte intratracheal bewegte Flüssigkeitsvolumen pro Atemzyklus nahm bis zur 35. SSW mit zunehmendem Gestationsalter zu. Der mediane Wert erhöhte sich sowohl für die Inspiration (*Abbildung 13*) als auch für die Expiration (*Abbildung 14*) um 0,5 ml zwischen der 24.-27. SSW und der 28.-31. SSW und um 1 ml zwischen der 28.-31. SSW und der 32.-35. SSW. Das median bewegte Volumen zeigte am Ende der Schwangerschaft zwischen der 32.-35. SSW und 36.-40. SSW keine signifikante Veränderung mehr.

Die Differenz zwischen dem inspiratorischen Flußvolumen ( $V_{oli}$ ) und dem expiratorischen Flußvolumen ( $V_{ole}$ ) zeigte einen interessanten Verlauf (*Abbildung 15*). Der mediane Wert war positiv in den ersten vier

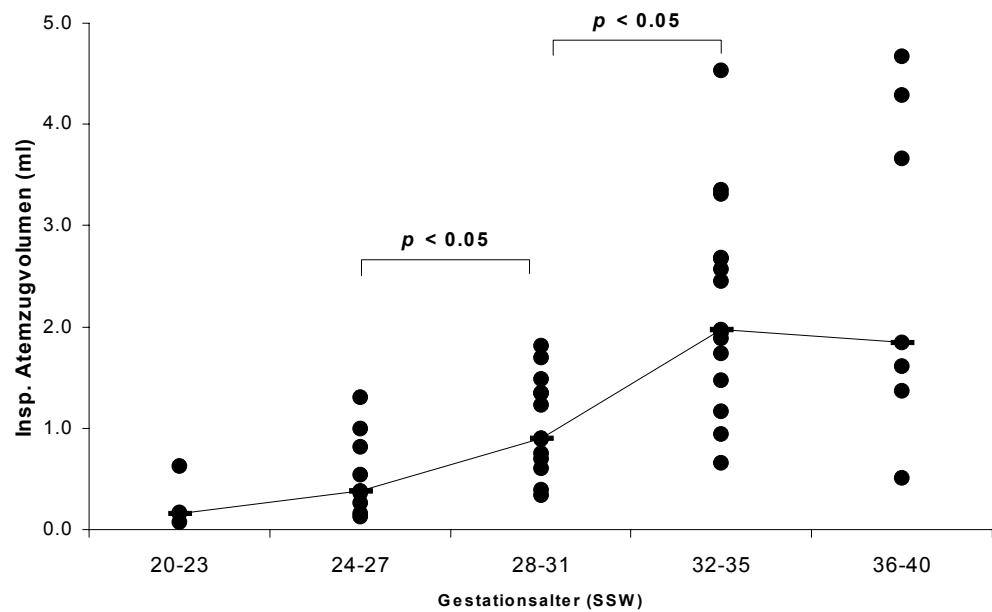
Gruppen von der 20. bis zur 35. SSW, was bedeutet, daß in dieser Altersgruppe tendenziell mehr Flüssigkeit ein- als ausgeatmet wurde. Dieser Wert negativierte sich in der ältesten Gruppe. Feten in Terminähe tendierten weniger Flüssigkeit ein- als auszuatmen.



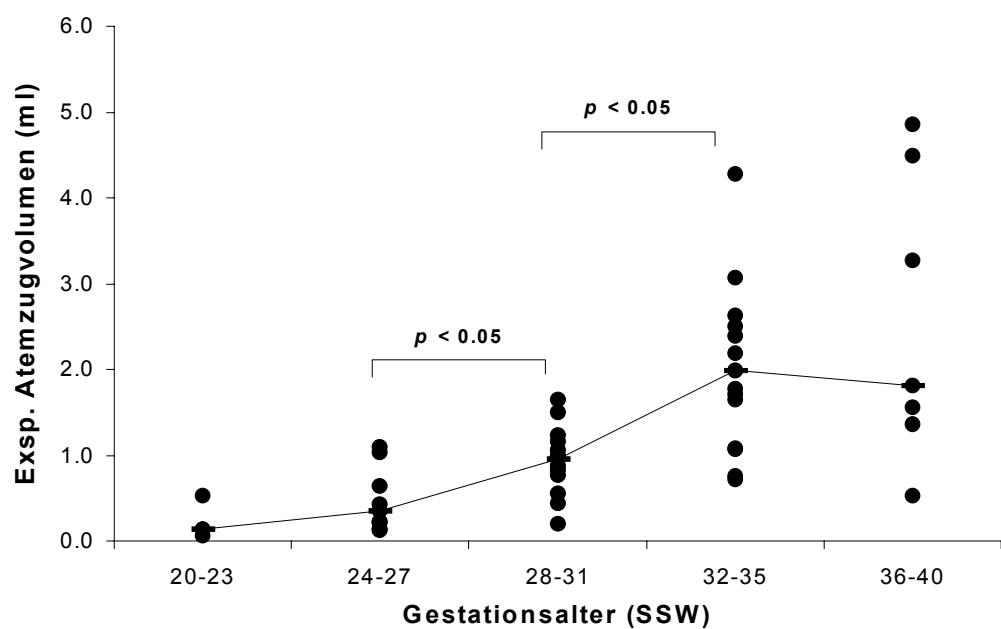
*Abbildung 11. Dauer der Inspiration mit Angaben der Mediane (–) der einzelnen Datengruppen.*



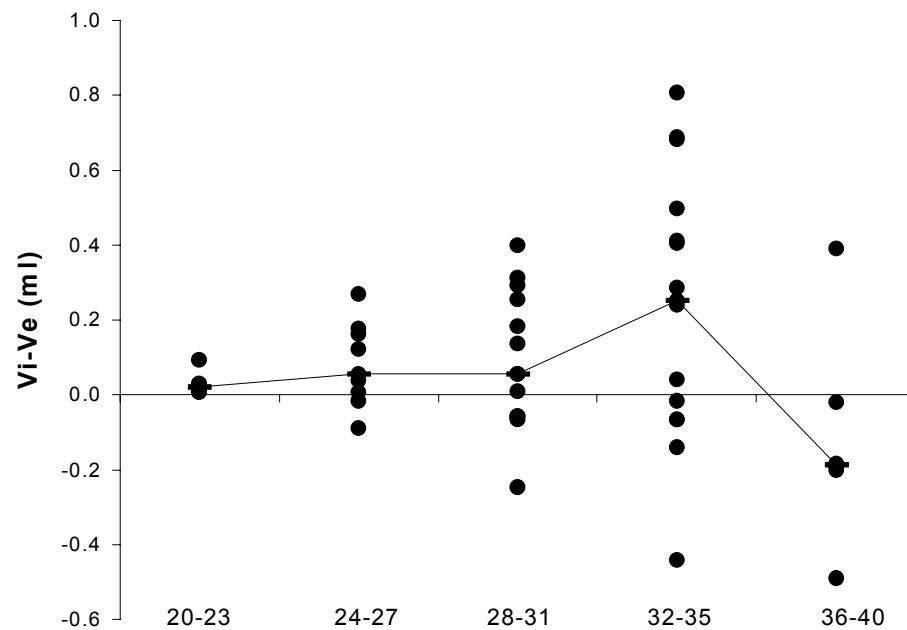
*Abbildung 12. Dauer der Expiration mit Angaben der Mediane (–) der einzelnen Datengruppen.*



**Abbildung 13.** Atemzugsvolumen während der Inspiration mit Angaben der Mediane (–) der einzelnen Datengruppen.



**Abbildung 14.** Atemzugsvolumen während der Expiration mit Angaben der Mediane (–) der einzelnen Datengruppen.



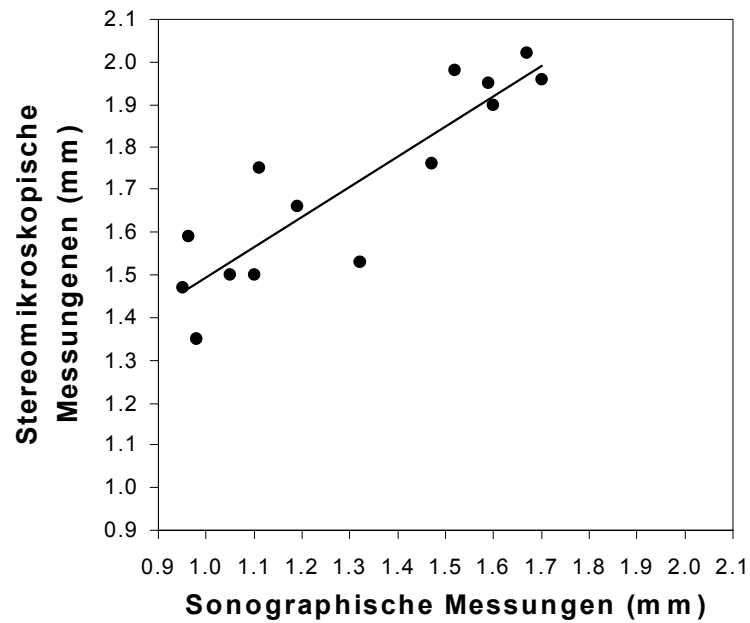
**Abbildung 15.** Differenz zwischen dem Atemzugsvolumen während der Inspiration und dem Atemzug während der Expiration mit Angaben der Mediane (–) der einzelnen Datengruppen.

## 4.2. Tierexperimentelle Untersuchungen

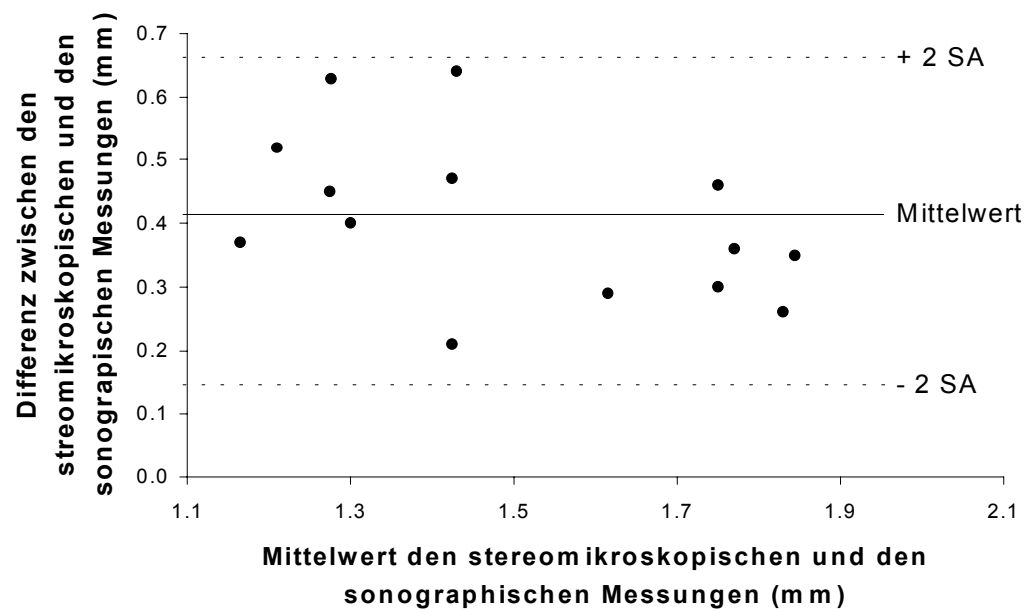
Es wurde versucht, die oberen Atemwege von 20 Feten mit einem mittleren ( $\pm$  SA) errechneten Trächtigkeitsalter von  $70 \pm 2$  Tagen (Termin 148 Tage) zu messen. Eine optimale Einstellung der fetalen Trachea konnte in 90% (18/20) des gesamten Kollektivs erreicht werden. In einem Fall konnten keine Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden, da die Mutter nicht in der Rückenposition gehalten werden konnte. In einem weiteren Fall, der zu Anfang der Studie untersucht wurde, konnte die Trachea wegen ungünstiger Lage nicht eingestellt werden. Die fetale craniale Region befand sich in einem der Uterushörner, so daß keine Darstellung der Halsregion möglich war. Es wurden ferner zwei Feten aus der Studie ausgeschlossen wegen einer sonographisch festgestellten Termindiskrepanz. In einem Fall handelte es sich um einen Fetus am Termin, bei dem es zur Spontangeburt in den folgenden Tagen kam. In dem



anderen Fall stellten wir eine deutliche Größendiskrepanz verglichen mit der Gesamtgruppe fest, so daß dieser biometrisch zu kleine Fall ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen wurde. Zur Untersuchung der Genauigkeit der Ultraschalluntersuchung der Trachea mußten zwei weitere Fälle aus der Studie ausgeschlossen werden, da hier aus technischen Gründen keine postmortalen Messungen vorlagen. Es wurden am Ende der Studie 14 Schafsfeten mit einem mittleren Trächtigkeitsalter von  $70 \pm 2$  Tagen analysiert.



*Abbildung 16. Scatterplot der stereomikroskopischen und der sonographischen Messungen des Tracheal-Durchmessers.*

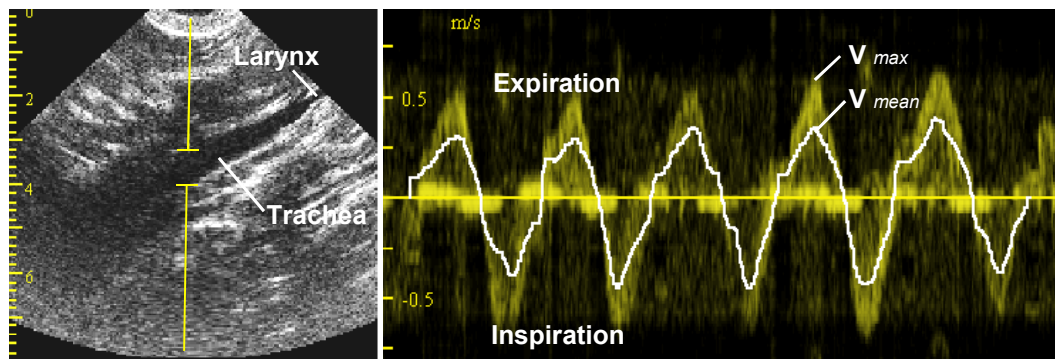


*Abbildung 17. Bland-Altman-Plot mit Darstellung der mittleren Differenz (–) zwischen den stereomikroskopischen und den sonographischen Messungen des Trachealdurchmessers.*

Die Trachea beim Schafsfeten ließ sich am besten in einer Längseinstellung beurteilen. Sie stellte sich in dieser Ebene als eine echoleere gefäßartige Struktur dar, die sich im Bereich der gesamten Halsregion verfolgen ließ. Kranialwärts konnte in dieser Ebene anders als beim Menschen der Pharynx nicht eingestellt werden. Daher konnte der Larynx nicht genau abgegrenzt werden. Öffnungs- und Schließbewegungen waren jedoch eindeutig erkennbar. Im Frontalschnitt ließ sich die Trachea nach caudal bis zur bifurcatio verfolgen.

Der mittlere stereomikroskopisch gemessene TD ( $\pm$  SA) betrug  $1,70 \pm 0,22$  mm (Bereich 1,35–2,02 mm). Der mittlere sonographisch gemessene TD betrug dagegen  $1,30 \pm 0,28$  mm (Bereich 0,95–1,70 mm). Es konnte eine enge ( $r = 0,89$ ;  $p < 0,001$ ; Power mit  $\alpha = 0,050$ : 0,998) Korrelation (Abbildung 16) und Übereinstimmung (Abbildung 17) zwischen den stereomikroskopischen und den sonographischen Messungen festgestellt werden.

Alle sonographisch erhobenen Messungen waren statistisch signifikant kleiner als die stereomikroskopisch erhobenen Messungen. Die mittlere Differenz zwischen der stereomikroskopischen und sonographischen Messung betrug  $0,40$  mm  $\pm 0,12$  mm (Bereich 0,21–0,64 mm).



**Abbildung 18.** Ableitung der intratrachealen Flußgeschwindigkeiten bei einem Schafsfetus am 120. Tag. Das SV wird auf die Trachea gelegt. Das entsprechende Doppler-Spektrum stellt sich als positive (Expiration) und negative (Inspiration) Signale dar.  $V_{max}$ : maximale Geschwindigkeiten;  $V_{mean}$ : mittlere Geschwindigkeiten.

Der mittlere Durchmesser bei dem Feten, der in Terminnähe untersucht worden ist, betrug 6,2 mm. Dieser Fetus zeigte während der gesamten Untersuchung kräftige FAB. Es gelang uns ohne Schwierigkeit,

das SV auf die fetale Trachea ca. 1,5 cm distal vom Larynx zu positionieren und ca. jeweils zehn positive und negative Doppler-Spektren abzuleiten (*Abbildung 18*). Alle zehn Doppler-Spektren waren identisch und es wurden arbiträr 5 Zyklen mit jeweils einer inspiratorischen und einer expiratorischen Phase gewählt.

Die Resultate sind in der *Tabelle 4* zusammengefaßt. Das expiratorische Atemzugsvolumen war etwas höher als das inspiratorische. Das kalkulierte Volumen war niedriger um einen Faktor von 0,6 für die Inspiration und um einen Faktor von 0,5 für die Expiration, wenn angenommen wird, daß es sich um einen laminaren Fluß handelte und entsprechend die über die Zeit integrierte intensitätsgewichtete mittlere Geschwindigkeit berücksichtigt wurde.

Parameter	Mittlerer Wert aus 5 Atemzyklen
Inspiratorisches Flußvolumen	
unter Berücksichtigung der TVMaxI	3,09 ml
unter Berücksichtigung der TVMeanI	1,88 ml
Quotient Vol (TVMeanI) / Vol (TVMaxI)	0,6
Expiratorisches Flußvolumen	
unter Berücksichtigung der TVMaxI	3,39 ml
unter Berücksichtigung der TVMeanI	1,69 ml
Quotient Vol (TVMeanI) / Vol (TVMaxI)	0,5

***Tabelle 4.*** Doppler-sonographisch nichtinvasiv kalkuliertes Atemzugsvolumen bei einem Schafsfeten in Terminnähe (TVMaxI: über die Zeit integrierte intensitätsgewichtete maximale Geschwindigkeit, TVMeanI: über die Zeit integrierte intensitätsgewichtete mittlere Geschwindigkeit)

## 5. DISKUSSION

---

### 5.1. Trachealflußgeschwindigkeit

#### 5.1.1. Ableitung der Trachealflußgeschwindigkeiten

Der Versuch der Doppler-sonographischen Darstellung der durch FAB bedingten intratrachealen Flüssigkeitsbewegung wurde insgesamt bei 280 Feten unternommen. Es konnten jedoch am Ende der Studie nur 47 Fälle für die Analyse der Ventilationsparameter berücksichtigt werden. Das entspricht 16,7% (47/280) der insgesamt untersuchten Feten. Die Ableitung der Trachealflußgeschwindigkeiten gelang uns am frühestens bei einem Feten in der 20. SSW. Eine korrekte Ableitung vor der 23. SSW erwies sich als schwierig und konnte nur in 4 Fällen erzielt werden. Die Ableitung war in den höheren Wochen dagegen technisch leichter. Ein Anteil von 29% (14/47) konnte in der Gruppe zwischen der 32.–35. SSW untersucht werden.

FAB wurden beim menschlichen Feten ab der 10. SSW beobachtet, treten jedoch in dieser frühen Entwicklungsphase mit einer niedrigen Inzidenz von nur 2% der Beobachtungszeit auf (de Vries u. Mitarb. 1986). Die Inzidenz der FAB steigt dann mit zunehmendem Gestationsalter an und kann im letzten Schwangerschaftsdrittel in bis zu 30–40% der Beobachtungszeit auftreten (Patrick u. Mitarb. 1980b). Dies könnte eine Erklärung für die Schwierigkeiten bei der Ableitung der FAB in der Gruppe vor der 23. SSW sein. Ein weiterer Grund für die niedrige Fallzahl jüngerer Feten ist sicherlich mit unseren Einschlußkriterien verbunden. Es wurden nur Atemperioden mit mehr als 40 aufeinanderfolgenden Atemzyklen berücksichtigt. Das erschwerte einerseits die Auswahl von geeigneten Fällen, ermöglichte jedoch andererseits eine gewisse Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Nur die kontinuierliche Ableitung über einen längeren Zeitraum ermöglichte eine deutliche Unterteilung zwischen regelmäßiger

und unregelmäßiger Atmung. Aus der Studie von Higuchi u. Mitarb. (1991) war uns bekannt, daß vor der 25. SSW der Anteil der FAB mit einer Dauer von mehr als 30 Sekunden unter 10% liegt. Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß in der jüngsten Gruppe (20.-23. SSW) eine Mindestzeit von ca. 40 Sekunden notwendig war, um eine Mindestanzahl von 40 Atemzyklen abzuleiten. Dies könnte eine weitere Erklärung für die Schwierigkeit sein, die bei der kontinuierlichen Ableitung der FAB in den jüngeren Gruppen besteht.

### **5.1.2. Zeitparameter**

Wir haben versucht, aufgrund der hohen Variabilität der FAB reproduzierbare Atemperioden auszuwählen. Es wurde daher zur Ventilationsmessung ein Abschnitt mit mindestens fünf aufeinanderfolgenden symmetrisch erscheinenden Atemzyklen berücksichtigt. Die Dauer der Inspiration und Expiration zwischen den einzelnen Fällen unterlag trotzdem großen Schwankungen. Es konnte weiterhin nach der 24. SSW kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen gezeigt werden. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen.

Bei der Analyse der atemabhängigen Änderung des Blutflusses in der V. umbilicalis demonstrierten Trudinger und Cook (1990), daß die Gesamtdauer des Atemzyklus aufgrund eines Anstiegs der Inspirationszeit gestationsabhängig zunähme. Auch tierexperimentelle Untersuchungen an Pavianen kamen zu dem gleichen Ergebnis (Stark u. Mitarb. 1993). Detaillierter unterschieden Badalian u. Mitarb. (1994) bei der Betrachtung des atemabhängigen nasalen Flusses einen Anstieg der Gesamtdauer des Atemzyklus in der 22. bis 35. SSW durch den Anstieg der Inspirationszeit. Danach fiel die Gesamtdauer des Atemzyklus bei unveränderter Inspirationszeit um 25% ab. Andere Autoren berichteten über die Dauer der Inspirationszeit während der zwei Schlafphasen REM und NREM (Kozuma u. Mitarb. 1991). Diese Untersuchungen zeigten bis zur 28. SSW eine unveränderte Inspirationszeit, gefolgt von einem Anstieg bis zur 35. SSW, um dann bis zum Termin wieder abzufallen. Isaacson und Birnholz (1991) beobachteten dagegen eine gleichbleibende Dauer der Inspiration und Expiration. Diese unterschiedlichen, zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse scheinen unsere Annahme zu bestätigen, daß die Analyse der

Zeitparameter nicht geeignet ist, um reproduzierbare Untersuchungen der FAB durchzuführen.

### **5.1.3. Atemfrequenz**

Bisherige Untersuchungen, die sich mit der Atemfrequenz beim menschlichen Feten beschäftigten, kamen ebenfalls zu gegensätzlichen Ergebnissen. Nach Roberts u. Mitarb. (1980) soll es im Verlauf der Schwangerschaft zu einer Zunahme der fetalen Atemfrequenz kommen. Er findet eine signifikante Korrelation zwischen fetaler Atemfrequenz und Tragzeit mit einem Anstieg der Atemfrequenz von 46 Zyklen/min in der 28. SSW auf 52 Zyklen/min am Termin. Patrick u. Mitarb. (1980b) fanden dagegen, daß die fetale Atemfrequenz mit zunehmender fetaler Reifung abnimmt. Sie konnten zeigen, daß Feten in der 30.-31. SSW eine höhere Atemfrequenz (58,3 Zyklen/min) aufwiesen als Feten in Terminnähe (47 Zyklen/min). Dornan u. Mitarb. (1984) kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis und stellten eine Abnahme der fetalen Atemfrequenz von 57,2 Zyklen/min in der 30.-33. SSW, bis zu 47,9 Zyklen/min in der 37.-40. SSW fest. Die unterschiedlichen Ergebnisse, die beim Menschen festgestellt wurden, sind wahrscheinlich durch das Studiendesign bedingt. Während einige Autoren aufwendige Untersuchungen mit Beobachtungszeiten von einer Dauer bis zu 24 Stunden durchführten (Patrick u. Mitarb. 1980b), beschränkten sich andere Arbeitsgruppen auf eine minimale Untersuchungszeit von 30 min (Roberts u. Mitarb. 1980).

Tierexperimentelle Untersuchungen sind dagegen generell durch eine kontinuierliche Ableitung der fetalen FAB gekennzeichnet. Die Ergebnisse über den Einfluß der Tragzeit auf die fetale Atemfrequenz sind daher einheitlicher. Die longitudinale Analyse der intratrachealen atemabhängigen Druckschwankungen bei Pavianen zeigte eine Abnahme der Atemfrequenz mit zunehmendem Gestationsalter (Stark u. Mitarb. 1993). In dieser Studie wurde eine Abnahme der Atemfrequenz von 42 Zyklen/min am 121. Trächtigkeitstag auf 36 Zyklen/min am 172. Trächtigkeitstag (Termin) festgestellt. Die Berechnungen der Atemfrequenz aus den atemabhängigen elektromyographischen Änderungen der Zwerchfellaktivität bei Schafsfeten zeigten einen vergleichbaren Trend (Maloney u. Mitarb. 1975). Es konnte auch hier eine Abnahme der Anteile der FAB mit höherer Frequenz bei zunehmendem Gestationsalter beobachtet werden.

Unsere Studie zeigte, daß die mediane Atemfrequenz zwischen den einzelnen Gruppen nur geringen Schwankungen unterlag. Sie variierte zwischen 44,35 Zyklen/min und 58,29 Zyklen/min. Wir konnten weder eine Zunahme noch eine Abnahme der Atemfrequenz mit zunehmendem Gestationsalter feststellen. Es ist denkbar, daß die Ursache hierfür in der von uns angewandten Methodeliegt, die zur Berechnung der fetalen Atemfrequenz benutzt worden ist. Wir berechneten die fetale Atemfrequenz aus der Länge der aufgezeichneten Atemperiode und der Anzahl der Atemzyklen, die während dieser abgeleitet wurden. Durch die von uns verwendeten Aufzeichnungen der Atemzyklen auf langen Papierstreifen fiel die hohe Variabilität der FAB nicht nur innerhalb der einzelnen Atemepisoden auf, sondern auch zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Wir konnten daraus ersehen, daß gerade in den niedrigen SSW (vor allem zwischen der 20. und der 23. SSW) oftmals Abschnitte von Atemepisoden mit deutlich höherer Frequenz ( $>100$  Zyklen/min) auftraten. Der hochfrequenten Atmung folgten häufig Abschnitte mit extrem langer Inspirations- oder Expirationsdauer. Die Berücksichtigung dieser Abschnitte bei der Kalkulation der Atemfrequenz führte wahrscheinlich zu einer Maskierung der hochfrequenten Atmung bei jüngeren Feten und folglich zu einer vorgetäuschten niedrigen Atemfrequenz. In den höheren SSW, vor allem ab der 36. SSW wurden die hochfrequenten Perioden sowie die Phasen mit langer Inspiration oder Expiration zunehmend seltener.

#### **5.1.4. Atemzugvolumen**

Das menschliche fetale intratracheale Flußvolumen, das während einer der zwei Phasen der FAB (Inspiration oder Expiration) bewegt wird, wurde bisher außer von unserer Arbeitsgruppe nur von Chiba u. Mitarb. (1985) beschrieben. Sie führten ihre Untersuchungen bei zehn normalen Feten mit einem Gestationsalter von über 33 SSW durch. Leider wurde die Anzahl der Feten, bei denen eine Ableitung gelang, nicht präzisiert. Die maximale Geschwindigkeit betrug 40 cm/sec sowohl für die Inspiration als auch für die Expiration. Zur Berechnung des Atemzugvolumens wurde die über die Zeit integrierte mittlere Geschwindigkeit mit der Fläche des Querschnitts der Trachea unter Berücksichtigung des Schallwinkels multipliziert. Bei einem Durchmesser von 5 mm wurde das bewegte Volumen bei einem reifen menschlichen Fetus in Terminnähe auf 6 ml/Atmung eingeschätzt. Es wurde nicht angegeben, in welcher SSW genau die Volumenberechnung



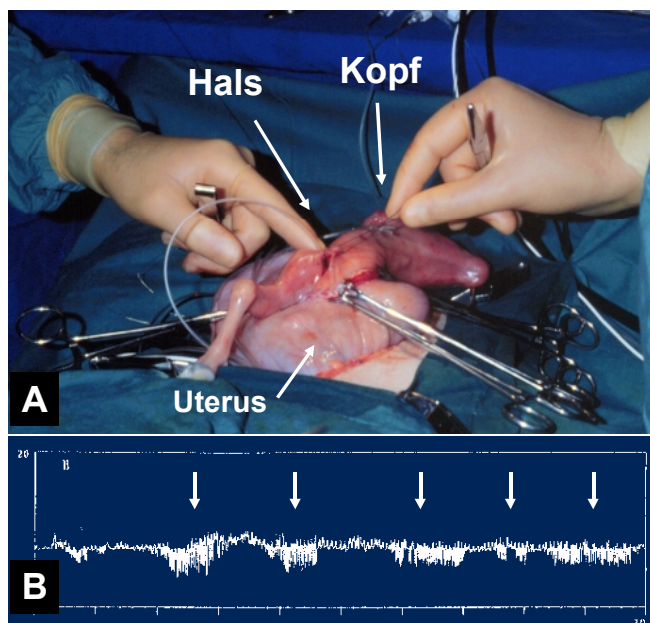
durchgeführt worden ist. Unklar ist auch, welche Phase des Atemzyklus, die Inspiration oder die Expiration, bei der Berechnung berücksichtigt wurde.

Unsere Daten bezüglich des bewegten Volumens fallen indes bei korrespondierendem Gestationsalter deutlich niedriger aus als im Versuch von Chiba u. Mitarb. (1985). Wir berechneten in der 32.–35. SSW sowohl für die Inspiration als auch für die Expiration ein medianes Flußvolumen von 1,98 ml und in der 36.–40. SSW einen medianen Wert von 1,84 ml für die Inspiration und 1,89 ml für die Expiration. Diese Differenz ist insofern überraschend, als wir bei unserer Berechnungsmethode davon ausgegangen sind, daß es sich bei dem Trachealfluß, ähnlich wie in der Aorta ascendens, nicht um ein laminares, sondern um ein flaches Strömungsprofil handelt. Die Hauptgründe für die Annahme, daß der gesamte Querschnitt der Trachea ausgefüllt ist, waren folgende: (1) Die Lunge, ähnlich wie das Herz, wirkt als ein vorgeschaltetes Reservoir. (2) Die Lungenflüssigkeit ist partikellos bzw. partikelarm. Es wurde daher bei der Berechnung die gewichtete maximale Geschwindigkeit berücksichtigt. Das berechnete Volumen wäre um einen Faktor von ca. 0,5 kleiner ausgefallen, wenn wir wie Chiba u. Mitarb. (1985) die gewichtete mittlere maximale Geschwindigkeit berücksichtigt hätten.

Tierexperimentelle Untersuchungen konzentrierten sich auf die Bestimmung des in der Lunge enthaltenen Flüssigkeitsvolumens im Verlauf der Schwangerschaft sowie auf die Sekretionsrate hauptsächlich außerhalb aber auch während der FAB. Die übliche hierfür eingesetzte Meßtechnik waren die kontinuierliche Drainage der Lungenflüssigkeit sowie Verdünnungstechniken (Dickson u. Mitarb. 1987). Das intratracheale Atemzugvolumen bei Schafsfeten wurde nur in zwei experimentellen Reihen beschrieben (Dawes u. Mitarb. 1972; Maloney u. Mitarb. 1975). In diesen Arbeiten wurde davon ausgegangen, daß während der FAB eine minimale Flüssigkeitsmenge, weniger als 1 ml/Atmung, pendelartig in der Trachea bewegt wird. Derartige Messungen waren mit erheblichen technischen Schwierigkeiten verbunden. Messungen des Flußvolumens waren undurchführbar während hochfrequenter FAB (Dawes u. Mitarb. 1982). Die trachealen Fluß- und Druckmessungen wurden meistens mit elektromyographischen Messungen am fetalen Diaphragma kombiniert. Es wurde sehr früh festgestellt, daß unter Umständen FAB zwar durch Kontraktionen des Zwerchfells signalisiert werden können, jedoch keine intratrachealen Druckschwankungen bzw. Flußveränderungen bewirken

bzw. sich mit damals üblichem Katheter nicht registrieren ließen (Maloney u. Mitarb. 1975). Alle weiteren tierexperimentellen Untersuchungen haben folglich den Parameter Atemzugvolumen nicht mehr verfolgt.

Die Plazierung der trachealen Druck- und Flußkatheter zur Registrierung der FAB beim Schafsfeten kann nur nach Freilegen der Trachea erfolgen. Dabei müssen in Allgemeinnarkose der fetale Kopf und der Nacken aus dem Uterus entwickelt werden (*Abbildung 19*). Messungen der FAB wurden zum Teil unter Weiterführen der Narkose vorgenommen. Der Einfluß derartiger invasiver Eingriffe auf die fetalen Verhaltensmuster und FAB ist unklar. Unklar ist auch, wie stark die Plazierung von Druck- und Flußkatheter in der Trachea der präparierten Feten die Flüssigkeitsdynamik in den oberen Atemwegen beeinflusst. Unsere Daten wurden nichtinvasiv und unter normalen Bedingungen erhoben. Den Vergleich unserer Werte mit den Befunden im Tierexperiment bezüglich des Atemzugvolumens sehen wir daher als problematisch.



**Abbildung 19.** (A) OP-Situs nach Plazierung einer trachealen Flußsonde bei einem Schafsfetus am 120. Tag. (B) Registrierung des fetalen intratrachealen Druckes in Phasen mit FAB (Pfeile).

### **5.1.5. Veränderung des Atemzugvolumens vor der 35. SSW**

Wir konnten in unseren Untersuchungen einen signifikanten Anstieg des fetalen Atemzugvolumens mit zunehmendem Gestationsalter von der 24. SSW bis zur 35. SSW nachweisen. Der mediane Wert erhöhte sich von einer Gruppe zur anderen sowohl für die Inspiration als auch für die Expiration um ca. 50%.

Die Phase 20. bis 35. SSW ist durch ein starkes Lungenwachstum charakterisiert. Das Lungenwachstum ist ab der 20. SSW proportional zum fetalen Körperwachstum und der Quotient Lungen- zu Körpergewicht bleibt in dieser Zeit konstant (Askenazi und Perlman 1979; Alfonso u. Mitarb. 1993). Der Durchmesser der Trachea in dieser Phase nimmt ebenso mit zunehmendem Gestationsalter zu (Richards und Farah 1994; Kalache u. Mitarb. 1999b).

Unsere Untersuchungen sind hauptsächlich nach der kanalikulären Phase (16.-24. SSW) durchgeführt worden. Vor dieser Periode hat die Lunge eine drüsenähnliche Struktur mit wenig elastischem Gewebe und mit nur geringem Raum in den Atemwegen. Danach findet ein Zuwachs des elastischen Gewebes sowie eine Ausdehnung der mit Flüssigkeit gefüllten Räume statt. Die Compliance der Lunge nimmt infolgedessen deutlich zu (Foster und Curtiss 1990).

Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß zukünftige Alveolen und Atemwege in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft mit einer Flüssigkeit gefüllt sind, die vom Lungenepithel hergestellt wird (Hooper und Harding 1995; Strang 1991). Es ist jedoch unklar, wann genau diese Sekretion beginnt. Sicher ist, daß mit Beginn der zweiten Hälfte der Schwangerschaft (70 Tage beim Schafsfoeten) die Sekretion bereits begonnen hat. Bekannt ist auch, daß sowohl die Sekretionsrate als auch das Volumen der Lungenflüssigkeit mit zunehmendem Gestationsalter ansteigen (Harding and Hooper 1996).

Es ist schwer zu deuten, welche von den oben genannten Faktoren die von uns beobachtete Zunahme des fetalen Atemzugvolumens überwiegend beeinflußt haben.: (1) Zunahme der Größe der Lunge und der Atemwege, (2) Zunahme der Lungencompliance oder (3) Zunahme der Sekretionsrate und des Volumens der Lungenflüssigkeit.

### **5.1.6. Veränderung des Atemzugvolumens nach der 35. SSW**

Das pränatale Wachstum der Lunge hängt von einer ausreichenden Menge an Lungenflüssigkeit ab. Diese Flüssigkeit muß jedoch, um eine normale postnatale Lungenfunktion zu gewähren, rechtzeitig von der Lunge entfernt werden. Die Lungenflüssigkeit wird vom Lungenepithel mittels einer aktiven Chloridpumpe produziert (Olver und Strang 1974). Postnatal wird dagegen der intrapulmonale Raum mittels einer Natriumpumpe, welche die Lungenflüssigkeit vom Lumen der Alveolen in den interstitiellen Raum absorbiert, trocken gehalten (Olver u. Mitarb. 1986). Die radikale Veränderung der Iontransporteigenschaften des Lungenepithels nach der Geburt ist entscheidend für einen normalen postnatalen Gasaustausch (Hummler u. Mitarb. 1996). Zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft die Lunge den Hauptanteil an Flüssigkeit verliert und für den postnatalen Gasaustausch vorbereitet wird, ist unklar.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß beim Schafsfeten das Lungenvolumen bis zum Termin kontinuierlich ansteigt und ein Volumen von ca. 50 ml / Körpergewicht kurz vor der Geburt erreicht (Hooper und Harding 1995; Harding und Hooper 1996). Diese Autoren gehen davon aus, daß die Absorption der Lungenflüssigkeit erst während der Wehentätigkeit stattfindet und daß eine normale Wehentätigkeit eine entscheidende Rolle bei der Absorption der Lungenflüssigkeit spielt (Lines u. Mitarb. 1997). Dafür sprechen Untersuchungen, die gezeigt haben, daß es während der Wehentätigkeit zu einer höheren Konzentration an Kathecholaminen (Olver u. Strang 1974; Olver u. Mitarb. 1986) und Arginin-Vasopressin (Perks und Cassin 1989; Wallace u. Mitarb. 1990) kommt. Diese Hormone sollen die Natriumpumpe aktivieren und zu einer aktiven Absorption der Lungenflüssigkeit aus dem Lungenlumen führen (Olver u. Mitarb. 1986; Hooper u. Mitarb 1993).

Demgegenüber stehen Untersuchungen beim Schafsfeten, die gezeigt haben, daß bis zu zehn Tagen vor dem Termin das Volumen der Lungenflüssigkeit deutlich abfällt (Scarpelli u. Mitarb. 1975; Dickson u. Mitarb. 1987) und die Sekretionsrate der Lungenflüssigkeit abnimmt (Kittermann u. Mitarb. 1979a). Außerdem zeigten Brown u. Mitarb. (1983), daß unter der Geburt die Natriumpumpe nur maximal bis zu 20 ml Flüssigkeit aufnehmen kann. Es ist daher schwer vorstellbar, daß allein dieser Mechanismus in der Lage ist, die gesamte Menge an

Lungenflüssigkeit (ca. 250 ml bei reifen Schafsfeten) zu entfernen. Wenn die Lungenflüssigkeit ausschließlich erst unter der Geburt absorbiert oder im Geburtskanal mechanisch ausgepreßt wird, dann würde dies bedeuten, daß Feten nach einer Sectio caesarea mit einer Lunge, die noch ca. 90% der Lungenflüssigkeit beinhaltet, geboren werden. Entscheidend jedoch für die postnatale Lungenfunktion ist, daß das Volumen bei dem ersten Atemzug auf ein Minimum reduziert worden ist. Untersuchungen bei Schafsfeten haben gezeigt, daß die Qualität des postnatalen Gasaustauschs indirekt proportional zur Menge an Lungenflüssigkeit ist, die sich in der Lunge befindet (Berger u. Mitarb. 1996). Je niedriger das Volumen, je besser ist die postnatale Lungenfunktion. Es konnte zwar sowohl im Tierexperiment (Berger u. Mitarb. 1996) als auch beim menschlichen Fetus (Vyas u. Mitarb. 1981; Harris u. Mitarb. 1986; Palme-Kilander u. Mitarb. 1993, Morrison u. Mitarb. 1995) gezeigt werden, daß Feten nach Sectio caesarea eine signifikant reduzierte Atemfunktion aufwiesen, verglichen mit Feten, die spontan vaginal geboren wurden. Der Unterschied ist jedoch minimal und schließt daher eine Restmenge an Flüssigkeit von über 70% aus. Es muß daher angenommen werden, daß lange vor der Geburt andere Mechanismen in Kraft treten, die bei der rechtzeitigen Reduzierung der Lungenflüssigkeit eine Rolle spielen.

Die Dynamik der Lungenflüssigkeit in Terminnähe wurde bisher nur im Tierexperiment untersucht. In dieser Arbeit wird dieser wichtige physiologische Vorgang zum ersten Mal beim menschlichen Fetus untersucht. Wir zeigten, daß das median bewegte Volumen zwischen der 32.-35. SSW und 36.-40. SSW keine signifikante Veränderung mehr aufwies. Es ließ sich in den letzten vier Wochen vor der Geburt nicht die erwartete Zunahme des Atemzugvolumens um 50 % feststellen, obwohl diese Phase genau wie vorherige Phasen mit einer Zunahme der Lungen- und Trachealgröße einhergeht. Diese Beobachtung läßt sich schwer interpretieren. Es ist deutlich im Tierexperiment nachgewiesen worden, daß die Zunahme der Lungengröße mit einer Vergrößerung der zur Sekretion befähigten luminalen Fläche und mit einem Anstieg des Volumens der Lungenflüssigkeit verbunden ist (Hooper u. Mitarb. 1995). Dies würde die Zunahme des Atemzugvolumens zwischen der 20. und 35. SSW erklären, wenn beim menschlichen Fetus genau wie beim Schaf das Volumen der Lungenflüssigkeit mit steigendem Gestationsalter zunimmt. Der beobachtete Abfall des Atemzugvolumens nach der 36. SSW ist wiederum in Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Untersuchungen, die

gezeigt haben, daß bis zu zehn Tagen vor dem Termin das Volumen der Lungenflüssigkeit deutlich abfällt (Scarpelli u. Mitarb. 1977; Dickson u. Mitarb. 1987) und die Sekretionsrate der Lungenflüssigkeit abnimmt (Kittermann u. Mitarb. 1979a). Es würde in diesem Fall bedeuten, daß das Atemzugvolumen stärker von der Sekretionsrate und dem Volumen der Lungenflüssigkeit als von der Lungengröße beeinflußt wird.

#### **5.1.7. Differenz zwischen Ein- und Ausatmung**

Berger u. Mitarb. (1998) zeigten, daß beim Schafsfeten die Menge der Lungenflüssigkeit um 75% zwischen dem 140. Tag (entspricht ca. 38 SSW beim Menschen) und unmittelbar vor der Geburt nach einer normalen Wehentätigkeit abfällt. Sie zeigten, daß ca. 10% der Flüssigkeit durch das Lungenparenchym aufgenommen wird und ein physiologisches Lungenödem bewirkt. Sie stellten die Hypothese, daß die restlichen 65% durch die Blutbahn bzw. das lymphatische System aufgenommen und/oder in utero durch die fetale Trachea ausgeatmet werden. Eine weitere Erklärung war, daß der fetale Larynx während der FAB wie ein Einwegventil wirkt, das einen Fluß aus der Lunge, jedoch keinen Fluß zur Lunge erlaubt.

Wir konnten mittels Farb-Doppler-Sonographie eindeutig feststellen, daß eine Flüssigkeit sowohl vom Pharynx in der Trachea als auch von der Trachea im Pharynx bewegt wurde. Der Larynx war in beiden Phasen in einer geöffneten Position. Die Differenz zwischen dem inspiratorischen Flußvolumen und dem expiratorischen zeigte jedoch einen interessanten Verlauf mit einer positiven Bilanz in den ersten 4 Gruppen von der 20. bis zur 35. SSW und einer negativen Bilanz in der letzten Gruppe. Dies könnte bedeuten, daß nach der 36. SSW während der ausgewählten Atemepisode tendenziell mehr Flüssigkeit aus- als eingeatmet wurde. Es würde bedeuten, daß in den letzten Wochen vor der Geburt eine wichtige Umstellung der FAB stattfindet, die einen Abfall der Lungenflüssigkeit bewirkt.

#### **5.1.8. Klinische Relevanz**

In einer ersten Studie unserer Arbeitsgruppe untersuchten wir die FAB bei 6 Feten mit isolierten kongenitalen Zwerchfellhernien (Kalache u. Mitarb. 1998a). Bei diesen Feten war es möglich, das intratracheale Flußvolumen

mit der hier vorgestellten Methode zu kalkulieren. Wir fanden ein signifikant reduziertes Flußvolumen bei den zwei Feten mit einer letalen Zwerchfellhernie. Im Unterschied dazu differierte das intratracheal bewegte Volumen bei den vier postnatal überlebenden Feten mit einer Zwerchfellhernie im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht. Unserer Auffassung zufolge könnte die Reduktion des intratrachealen Atemzugvolumens Folge einer verminderten Lungengröße durch die Prolabierung der Organe mit konsekutiver Lungenhypoplasie sein. Wir postulierten, daß bei den Feten, die postnatal überlebten, die Verkleinerung der Lungengröße eher leicht wiegend war und so ein Überleben nach erfolgter operativer Korrektur ermöglichte. So konnten wir mit dieser Studie, trotz des geringen Gruppenumfangs, pränatal den letalen Ausgang der Feten mit schweren Fällen einer Lungenhypoplasie voraussagen.

Es wurde lange angenommen, daß die fetale Lunge nach der 36. SSW morphologisch reif ist und daß nunmehr für die postnatale Funktion irrelevant eine ausschließliche Vergrößerung der Gasaustauschfläche durch Vermehrung der Alveolen stattfindet (Duncker 1994). Mittlerweile wird stark vermutet, daß sowohl die Wehentätigkeit als auch der Zeitraum der letzten Wochen vor der Geburt vorteilhaft für die Lungenentwicklung sind. Epidemiologische Untersuchungen haben eine erhöhte neonatale Morbidität nach Entbindung durch Sectio caesarea vor dem errechneten Termin (Morrison u. Mitarb. 1995) ergeben. Die respiratorischen Probleme könnten sowohl durch einen Mangel an Surfactant als auch durch eine unzureichende Absorption der Lungenflüssigkeit bedingt sein.

Unsere Untersuchungen geben eine mögliche Erklärung für die vorteilhafte Wirkung der letzten vier Wochen vor der Geburt auf die postnatale Lungenfunktion. Es konnte gezeigt werden, daß eine typische Umstellung der fetalen Ventilation stattfindet. Diese Umstellung könnte zur Reduzierung des Volumens der Lungenflüssigkeit beitragen, das wiederum für eine normale postnatale Lungenfunktion notwendig ist. Unsere Untersuchungen bestätigen die physiologischen und epidemiologischen Tatsachen, die für ein Fortführen der Schwangerschaft bis zum errechneten Termin sprechen (Vyas u. Mitarb. 1981; Harris u. Mitarb. 1986; Palme-Kilander u. Mitarb. 1993; Morrison u. Mitarb. 1995).

## 5.2. Technische Einschränkungen und Lösungen

### 5.2.1. Messungen des intratrachealen Flußvolumens

Die Hauptfunktion des kardiovaskulären Systems ist die Verteilung des Blutes an die Zielorgane. Die Blutmenge, die während einer Zeiteinheit an eine bestimmte Körperregion abgegeben wird, ist daher ein wichtiger diagnostischer Parameter. Flußvolumen können entweder invasiv bestimmt werden (z.B. Katheterisierung der Gefäße) oder aus indirekten Zeichen abgeleitet werden (z. B. Blutdruckmessung). Beide Verfahren können leider nicht beim menschlichen Fetus durchgeführt werden. Die Kombination der Doppler-Sonographie-Technik mit dem 2-D-Ultraschall ermöglichte eine direkte, jedoch nichtinvasive Vorgehensweise, um den Blutfluß in den peripheren Gefäßen beim menschlichen Fetus zu untersuchen (Gill 1979; Eik-Nes u. Mitarb. 1980).

Angenommen, der Typ des Flußprofils ist nicht bekannt bzw. es kann von einem laminaren Flußprofil mit langsamer Frequenzverschiebung am Gefäßrand und schneller Frequenzverschiebung in der Gefäßmitte ausgegangen werden, dann sollte der Untersucher darauf achten, daß das SV das gesamte Gefäß überdeckt. Das Ziel dabei ist, alle Frequenzverschiebungen am Gefäßrand und in der Gefäßmitte zu erfassen. Die errechnete mittlere Flußgeschwindigkeit wird dann zur Volumenkalkulation verwendet. Diese Regel muß dagegen nicht eingehalten werden, wenn es sich um ein flaches Strömungsprofil mit gleicher Verteilung der maximalen Geschwindigkeiten über die Gefäßfläche handelt. Es reicht, wenn die Geschwindigkeit an einer Stelle abgeleitet wird, da diese für das gesamte Gefäß repräsentativ ist. Hier wird also die maximale Geschwindigkeit zur Volumenkalkulation berücksichtigt. Es wird generell empfohlen, die erste Technik anzuwenden, da das Flußprofil nie genau definierbar ist (laminar oder flach).

Wir haben für unsere Untersuchungen einen breiten SV gewählt, um zu gewährleisten, daß die gesamte Trachea überdeckt wird. Die Untersuchungen wurden außerdem im sogenannten Duplex-Mode durchgeführt mit gleichzeitiger On-Line-Darstellung von Trachea und Doppler-Spektrum. Zur Volumenkalkulation wurde jedoch die maximale Geschwindigkeit gewählt, da wir annahmen, daß es sich bei dem Trachealfluß um ein flaches Strömungsprofil handeln müßte. Außerdem konnte zum Zeitpunkt der Studie während der Off-Line-Messungen nur die



integral gewichtete maximale Geschwindigkeit errechnet werden. Es wurde die Möglichkeit der Off-Line-Messung mit genauer Auswahl von Phasen der regulären symmetrischen Atmung gegenüber der Möglichkeit der On-Line-Ermittlung der mittleren Geschwindigkeiten bevorzugt. Danach wurde das Atemzugvolumen im Falle eines laminaren Strömungsprofils unter Umständen um bis zu 50% überschätzt.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle bei Flußvolumenberechnungen ist die Ungenauigkeit bei der Ermittlung des Gefäßdurchmessers ( $d$ ). Wir haben angenommen, daß die Trachea einen runden Querschnitt hat, und die Formel  $\text{Fläche} = \pi \cdot (TD/2)^2$  benutzt. Ein geringer Meßfehler bei der Berechnung von  $d$  ergibt einen zweifachen Meßfehler bei der Berechnung der Gefäßfläche. Es ist wichtig für die Berechnung des Gefäßdurchmessers, einen Winkel von  $90^\circ$  zum Gefäß zu wählen. Bei einem Schallwinkel von kleiner  $90^\circ$  wird der Gefäßdurchmesser wegen der reduzierten Lateralauflösung unterschätzt. Eine weitere Fehlerquelle ist, daß der Gefäßdurchmesser sich über den kardialen Zyklus verändern kann. Außerdem kann der Gefäßquerschnitt nicht exakt rund sein. Bei einem ovalen Gefäßquerschnitt kann ein Meßfehler von bis zu 30% entstehen. Eik-Nes u. Mitarb. (1984) berechneten, daß bei einem Gefäßdurchmesser von 4 mm ein Fehler von 25% bei der Berechnung des Flußvolumens, bei einem Meßfehler von 0,4 mm bei der Berechnung des Durchmessers entstehen kann. Wir haben in unseren Untersuchungen den Gefäßdurchmesser der Trachea im gleichen Winkel wie die Doppler-Untersuchungen ( $<60^\circ$ ) gemessen. Das B-Bild der Trachea wurde jedoch auf ein Maximum vergrößert und der mittlere Durchmesser aus drei konsekutiven Messungen berechnet, um den Fehler so klein wie möglich zu halten (Kiserud und Rasmussen 1998). Wir haben angenommen, daß die Trachea einen runden Querschnitt hat. Dementsprechend muß auch hier davon ausgegangen werden, daß das intratracheale Flußvolumen überschätzt worden ist.

Unsere Kalkulation des Atemzugvolumens ist durch unvermeidbare Fehlerquellen gekennzeichnet. Es ist zum Beispiel völlig unklar, um welchen Flußtyp es sich beim Intratrachealfluß handelt. Es ist auch unklar, wie stark der Durchmesser der Trachea während der Atmung variiert und wie sich die Form der Trachea im Verlauf der Schwangerschaft ändert. Die Viskosität der Lungenflüssigkeit – ein weiterer wichtiger Parameter, wenn Volumenberechnungen vorgenommen werden – ist beim menschlichen Feten nicht bekannt. Die Fehlerquellen können nach dem heutigen Stand der Technik leider nicht behoben werden.

### 5.2.2. Tierexperimentelle Untersuchungen

Ziel unserer Untersuchungen war es, einen Trend des Atemzugvolumens im Verlauf der Schwangerschaft zu erkennen. Untersuchungen der Genauigkeit der Kalkulation des Atemzugvolumens können am besten im Tierexperiment analysiert werden. Hier können die nichtinvasiv erhobenen Doppler-Werte durch invasive Kathetertechniken ähnlich wie im Gefäß-Doppler überprüft werden (Eik-Nes u. Mitarb. 1984; Rasmussen 1987), vorausgesetzt, die fetalen Atemwege sind im Tierexperiment genau wie beim Menschen im Ultraschall darstellbar. Die ersten Ansätze zur Durchführbarkeit derartiger Untersuchungen wurden im zweiten Teil der Arbeit untersucht. Wir haben das Schaf als Tiermodell ausgewählt, da hier die meisten Erfahrungen auf dem Gebiet der invasiven Untersuchungen der FAB vorhanden sind.

Eines der Hauptprobleme der Doppler-sonographischen Volumen-Berechnung liegt in der Berechnung der Querschnittsfläche kleiner Gefäße. So beobachtete eine Gruppe von Autoren, daß bei Gefäßen mit einem Durchmesser von kleiner 6 mm unter Umständen eine Variation des errechneten Flußvolumens von über 25% entstehen kann (Eik-Nes u. Mitarb. 1980, 1982, 1984). Diese setzt jedesmal voraus, daß die Messungen des Gefäßdurchmessers einigermaßen korrekt sind und dem reellen Gefäßdurchmesser entsprechen. Deswegen wurden unsere Untersuchungen zur Abklärung der Genauigkeit der sonographischen TD durchgeführt.

Aus unserer tierexperimentellen Studie geht hervor, daß beim Schafsfeten der mittels hochauflösender Ultraschalltechnik gemessene TD eng mit dem stereomikroskopisch erhobenen Durchmesser korreliert und übereinstimmt. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß während der Apnoephase ein kontinuierlicher positiver Intratrachealdruck mit einem Druckgefälle gegenüber dem Intraamnialdruck herrscht (Merlet u. Mitarb. 1970). Dieses Druckgefälle soll einerseits die Ursache für den Abfluß der Lungenflüssigkeit und des Trachealsekretes in den Pharynx und Amnionsack sein, andererseits soll dadurch eine wachstumsfordernde Dehnung der zukünftigen fetalen Atemwege zustande kommen. Es gilt als weitgehend gesichert, daß in vivo die zukünftigen Atemwege durch die Lungenflüssigkeit kontinuierlich in einem gedehnten Zustand gehalten werden. Wir haben daher erwartet, daß der sonographische Durchmesser größer als der nach Abpräparierung und Entleerung der Trachea ausfallen würde. Die Ultraschallmessungen waren jedoch erstaunlicherweise kleiner

als diejenigen, die postmortal durch direkte stereomikroskopische Messung erhalten wurden.

Eine mögliche Ursache dafür könnten die ausgesprochen unterschiedlichen Stellen sein, an der die Ultraschallmessungen erhoben wurden, zu der Stelle, an der die Schnitte zur stereomikroskopischen Untersuchung durchgeführt wurden. Diese Fehlerursache betrachten wir jedoch als unwahrscheinlich, da in jedem Fall darauf geachtet wurde, daß Ultraschall- und stereomikroskopische Messungen an gleicher Stelle, ca. 1 cm distal vom Larynx, durchgeführt worden sind. Eine andere theoretische Erklärung für diesen Unterschied ist mit den allgemeinen physikalischen und technischen Einschränkungen des Ultraschalls gegeben.

Doppler-sonographische Flußvolumenberechnungen sind andererseits abhängig von der Kenntnis über das untersuchte Strömungs-Profil. Es ist wichtig zu wissen, ob es sich, wie in der Aorta mit dem Herzen als vorgeschaltetes Reservoir wirkend, um ein flaches oder, wie in der Vena umbilicalis, um einen laminaren Strömungstyp handelt. Im ersten Fall kann die V Max, die sich sowohl On-Line als auch Off-Line berechnen läßt, berücksichtigt werden. Im letzten Fall muß dagegen die V Mean, die sich in der Regel nur On-Line messen läßt, berücksichtigt werden.

Es gelang uns, im Rahmen der tierexperimentellen Untersuchung die fetale Trachea bei einem Fetus in Terminnähe darzustellen. Dieser Fetus zeigte während der gesamten Untersuchung kräftige fetale Atembewegungen. Es konnten ohne Schwierigkeit das SV ca. 1,5 cm distal vom Larynx auf die fetale Trachea positioniert und jeweils zehn regelmäßige positive und negative Doppler-Spektren abgeleitet werden. Zur Volumenberechnung wurden dann willkürlich fünf Atemzyklen gewählt.

Das kalkulierte Atemzugvolumen unter Berücksichtigung der über die Zeit integrierten maximalen Geschwindigkeit betrug 3,09 ml für die Inspiration und 3,39 ml für die Expiration. Wenn jedoch die über die Zeit integrierte intensitätsgewichtete mittlere Geschwindigkeit berücksichtigt wird, dann ergibt sich sowohl für die Inspiration als auch für die Expiration ein um die Hälfte kleineres Atemzugvolumen. Daher muß davon ausgegangen werden, daß es sich beim Trachealfluß mit hoher Wahrscheinlichkeit um einen laminaren Fluß handelt. Ein Atemzugvolumen von 1,5 bis 2 ml steht im Einklang mit den invasiven Messungen, die vor 28 Jahren von Dawes u. Mitarb. (1972) beim Schafsfeten durchgeführt wurden und gezeigt haben, daß während der Atemaktivität

eine geringe intratracheale Flüssigkeitsmenge von ca. 1 ml pendelartig bewegt wird.

Zusammenfassend können wir aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse zeigen, daß mittels hochauflösender Ultraschalltechnik die Trachea beim Schafsfeten genau wie beim menschlichen Fetus darstellbar ist. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß Messungen des TD nicht nur möglich sind, sondern auch mit den reellen Messungen übereinstimmen. Weiterhin konnte bei einem Schafsfeten in Terminnähe der Trachealfluß während regelmäßiger Atmung abgeleitet werden. Die Berechnung des Atemzugvolumens deutet auf einen laminaren Typ des Trachealflusses hin.

Für die praktische Doppler-sonographische Bestimmung des fetalen Atemzugvolumens könnten unsere Untersuchungsergebnisse im Tierexperiment einen wesentlichen Beitrag zur Genauigkeit der Messungen liefern. Unsere Untersuchungen weisen darauf hin, daß das Atemzugvolumen beim Schafsfeten wahrscheinlich durch einen Fehler bei den Trachealmessungen um einen gewissen Faktor unterschätzt wurde. Andererseits handelt es sich beim Trachealfluß wahrscheinlich um einen laminaren Fluß. Das Atemzugvolumen wird bei Berücksichtigung der Maximalgeschwindigkeiten um ca. 50% überschätzt.

## 6. SCHLUSSFOLGERUNGEN

---

1. Die perinatale Mortalität wird in den Industrieländern überwiegend durch Lungenerkrankungen belastet. Die Lungenhypoplasie als Folge eines vorzeitigen Blasensprungs oder kongenitaler Anomalien ist in den letzten Jahren in den Vordergrund gerückt. Bis zu 70 % der betroffenen Neugeborenen versterben unabhängig von der eingesetzten Behandlungsart in den ersten Lebenstagen. Eine nichtinvasive Methode zur antenatalen Einschätzung des Entwicklungsgrades der Lunge bei gefährdeten Feten ist daher dringend erforderlich.
2. Die Katheterisierung der Trachea von Schafsfeten zeigte, daß während der FAB ein Flüssigkeitsvolumen pendelartig in den oberen Atemwegen bewegt wird. Unsere Arbeitsgruppe entwickelte als erste eine nichtinvasive Methode zur Qualifizierung dieses Phänomens beim menschlichen Feten.
3. In dieser Arbeit werden die intratrachealen Doppler-Flußparameter während der FAB bei 47 gesunden Feten im zweiten und dritten Trimenon analysiert. Die Ableitung der Trachealflußgeschwindigkeiten gelang uns am frühesten bei einem Feten in der 20. SSW. Eine korrekte Ableitung vor der 23. SSW erwies sich als schwierig und konnte nur in 4 der 47 analysierten Fälle erzielt werden. Die Ableitung in den höheren Wochen war dagegen technisch leichter.
4. Wir haben versucht, aufgrund der Variabilität der FAB reproduzierbare Atemperioden auszuwählen. Es wurde daher zur Doppler-Analyse ein Abschnitt mit mindestens fünf aufeinanderfolgenden regelmäßigen Atemzyklen berücksichtigt. Die Dauer der Inspiration, die Dauer der Expiration sowie die Atemfrequenz unterlagen zwischen den einzelnen Gruppen nur geringen Veränderungen.
5. Wir konnten zwischen der 24. und der 35. SSW einen signifikanten Anstieg des medianen intratrachealen Flußvolumens während der

regelmäßigen FAB mit zunehmendem Gestationsalter nachweisen. Das fetale Atemzugvolumen fiel dagegen nach der 36. SSW ab. Die Differenz zwischen dem inspiratorischen Flußvolumen und dem expiratorischen zeigte einen interessanten Verlauf mit einer positiven Bilanz in den ersten vier Gruppen (20.-35. SSW) und eine negative Bilanz in der letzten Gruppe (36.-40. SSW). Dies könnte bedeuten, daß nach der 36. SSW während der ausgewählten Atemepisoden tendenziell mehr Flüssigkeit aus- als eingeatmet wurde.

6. Unsere Untersuchungen zeigen, daß in den letzten Wochen vor der Geburt eine wichtige Umstellung der fetalen Ventilation stattfindet, die einen Abfall der Lungenflüssigkeit bewirkt. Dies könnte die vorteilhafte Wirkung der letzten vier Wochen vor der Geburt auf die postnatale Lungenfunktion erklären. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den tierexperimentellen und epidemiologischen Studien, die ein Fortführen der Schwangerschaft bis zum errechneten Termin befürworten.
7. Die Kalkulation des Atemzugvolumens ist durch unvermeidbare Fehlerquellen gekennzeichnet. Ziel unserer Untersuchungen war es jedoch, einen Trend des Atemzugvolumens im Verlauf der Schwangerschaft zu erkennen. Untersuchungen der Genauigkeit der Kalkulation des Atemzugvolumens sind im tierexperimentellen Teil dieser Arbeit analysiert worden.
8. Die genaue Bedeutung des von uns kalkulierten fetalen Atemzugvolumens bleibt, solange Messungen nur beim menschlichen Feten durchgeführt werden, spekulativ. Wir konnten zeigen, daß die Trachea beim Schafsfeten sonographisch darstellbar ist. Es konnte ferner gezeigt werden, daß die mittels hochauflösender Sonographie durchgeführten Trachealmessungen mit den pathologischen Messungen übereinstimmen.
9. Es konnte zum ersten mal das Atemzugvolumen bei einem Schafsfeten in Terminnähe nichtinvasiv ermittelt werden. Unsere Methode, die sogenannte "Pulmo-Doppler-Sonographie", kann infolgedessen in tierexperimentellen Untersuchungen an Schafsfeten vertieft und valuiert werden. Am Ende der Untersuchungen sollte ein Test zur Einschätzung der fetalen Lungenventilation stehen, der sowohl beim menschlichen Feten als auch im Tierexperiment eingesetzt werden kann. Dieser soll Aufschluß über Wachstum und Reifezustand der fetalen Lunge geben.

## 7. ZUKUNFTSASPEKTE

---

Unsere Studie mit der Möglichkeit der farb- und spektral-Doppler-sonographischen Darstellung des Intratrachealflusses hat neue Fragen hinsichtlich der pränatalen Untersuchung der FAB aufkommen lassen. Langfristig könnte diese Methode etabliert werden, ähnlich der fetalen Gefäß-Doppler-Sonographie (Eik-Nes u. Mitarb. 1984; Rasmussen 1987). Dafür sind Untersuchungen im Tierexperiment notwendig, um die Methode zu validieren. Hier können die nichtinvasiv erhobenen Doppler-Werte durch invasive Kathetertechniken überprüft werden. Erste Ansätze zur Praktikabilität dieser Untersuchung wurden im tierexperimentellen Abschnitt dieser Arbeit untersucht.

Wir haben Parameter bestimmt, wie die Dauer der Inspiration und der Expiration, die Atemfrequenz und das Atemzugvolumen. Diese Parameter werden als solche auch in der postnatalen Atemfunktionsanalyse bestimmt. Denkbar wäre daher ein Vergleich der Ventilationsparameter vor und nach der Geburt. Ventilationsmessungen werden nach der Geburt mittels Flußsensoren durchgeführt und es wird von einem Atemzugvolumen von ca. 5–8 ml/min ausgegangen (Schmalisch und Wauer 1995). Es werden in der Trachea prä- und postnatal zwei unterschiedliche Medien bewegt. Trotzdem denken wir, daß der Vergleich prä- und postnatal ermittelter Ventilationsparameter anstrebenswert ist.

Die verbesserte Ultraschalltechnik hat zu einem gesteigerten Interesse der Darstellung der fetalen Trachea beim menschlichen Fetus geführt. Unsere Studie zeigt, daß dieselbe Methode beim Schafsfeten eingesetzt werden kann. Dieser nichtinvasive Ansatz öffnet neue Grenzgebiete zur experimentellen Untersuchung über die Physiologie und Pathophysiologie der fetalen Atmung.

Die fetale Trachea wird zunehmend als ein Zielorgan für experimentelle therapeutische Eingriffe angegangen. Der Verschluß der

Trachea führt durch eine Stauung der Lungenflüssigkeit in den zukünftigen Atemwegen zu einer Dehnung und zum Wachstum der Lunge (Alcorn u. Mitarb. 1977). Diese Prozedur, sog. PLUG-Technique, wurde bei Feten eingesetzt, die mit einer Lungenhypoplasie gefährdet sind (Wilson u. Mitarb. 1993; Hedrick u. Mitarb 1994; Nardo u. Mitarb. 1995). Ein anderer therapeutischer Ansatz, der beim Schafsfeten untersucht wird, ist die Behandlung von Erberkrankungen durch die lokale Anwendung von Genen. Diese werden mittels einem Vector (meistens ein rekombiniertes Adenovirus) in utero an das fetale Zielorgan gebracht (Themis u. Mitarb. 1999). Neueste Untersuchungen auf diesem Gebiet haben gezeigt, daß eine rechtzeitige Behandlung zu einer Heilung der Mukoviscidose führen kann, bevor irreversible Organschäden eingetreten sind (McCray u. Mitarb. 1995; Holzinger u. Mitarb. 1995). Gentherapeutische Eingriffe sind bereits beim Schafsfeten durchgeführt worden. Die Viren wurden mittels Endoskopie in die fetale Trachea gebracht und diese nach dem Eingriff mittels Ballonkatheter verschlossen (Sylvester u. Mitarb. 1997).

Bevor diese therapeutischen Verfahren ohne Gefahr beim menschlichen Fetus angewandt werden, müssen unter anderem zwei technische Probleme behoben werden:

1. Die Einführung von endoskopischen Geräten in die Amnionhöhle kann zum vorzeitigen Blasensprung mit Chorioamnionitis oder zu einer schweren Blutung von der Uteruswand im Bereich des Einstichkanals führen (Deprest u. Mitarb. 1997). Diese Komplikationen können durch eine ultraschallgestützte Punktion der Trachea umgangen werden. Wir konnten eindeutig zeigen, daß beim Schafsfeten die Trachea genau eingestellt werden kann, was für die Praktikabilität von minimalinvasiven Eingriffen spricht.
2. Der Verschuß der Trachea beim Fetus ist meistens mit irreversiblen lokalen Gewebeveränderungen, wie die Tracheomalacie assoziiert. Das hängt damit zusammen, daß die Breite des Verschußinstruments meist nicht bekannt ist und zu einer Kompression der Trachea an der Verschußstelle führt (Hedrick u. Mitarb. 1994; Hashim u. Mitarb. 1996; Luks u. Mitarb. 1996). Unsere Daten sind sehr wichtig in dieser Hinsicht, da sie eine klare Übereinstimmung zwischen den Ultraschallmessungen des TD und dem tatsächlichen TD zeigen. Die Auswahl des angemessen dimensionierten Verschußinstruments könnte in Zukunft sonographisch bestimmt werden.



## 8. LITERATUR

---

- Addison WHF, How HW. On the prenatal and neonatal lung. *Am J Anat* 1913; 15:199-214.
- Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Villa RL, Finkbeiner W. Experimental pulmonary hypoplasia and oligohydramnios: relative contributions of lung fluid and fetal breathing movements. *J Pediatr Surg* 1984;19:658-665.
- Ahlfeld F, Über bisher noch nicht beschrieben intrauterine Bewegungen des Kindes. *Verh. Ddt. Gesellsch. Gynäkol.* 1888; 2:203.
- Ahlfeld F Beitrag zur Lehre vom Übergang der intrauterinen Atmung zur extrauterinen. *Festschrift für Carl Ludwig. Marburg* 1890; 1-32.
- Alcorn D, Adamson TM, Maloney JE, Robinson PM. Morphological effects of chronic bilateral phrenectomy or vagotomy in the fetal lamb lung. *J Anat* 1980;130:683-695.
- Alcorn D, Adamson TM, Lambert TF, Maloney JE, Ritchie BC, Robinson PM. Morphological effects of chronic tracheal ligation and drainage in the fetal lamb lung. *J Anat* 1977;123:649-660.
- Alfonso LF, Vilanova J, Aldazabal P, Lopez de Torre B, Tovar JA. Lung growth and maturation in the rat model of experimentally induced congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg* 1993;3:6-11.
- Arduini D, Rizzo G, Giorlandino C, Valensise H, Dell'Acqua S, Romanini C. The development of fetal behavioural states: a longitudinal study. *Prenat Diagn* 1986;6:117-124.
- Askenazi SS, Perlman M. Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis. *Arch Dis Child* 1979;54:614-618.
- Badalian SS, Chao CR, Fox HE, Timor Tritsch IE. Fetal breathing-related nasal fluid flow velocity in uncomplicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:563-567.

- Badalian SS, Fox HE, Chao CR, Timor Tritsch IE, Stolar CJ. Fetal breathing characteristics and postnatal outcome in cases of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:970-976.
- Badalian SS, Fox HE, Zimmer EZ, Fifer WP, Stark RI. Patterns of perinatal fluid flow and contractions of the diaphragm in the human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:109-113.
- Bahoric A, Chernick V. Electrical activity of phrenic nerve and diaphragm in utero. *J Appl Physiol* 1975;39:513-518.
- Barker PM, Markiewicz M, Parker KA, Walters DV, Strang LB. Synergistic action of triiodothyronine and hydrocortisone on epinephrine-induced reabsorption of fetal lung liquid. *Pediatr Res* 1990;27:588-591.
- Berger PJ, Walker AM, Horne R, Brodecky V, Wilkinson MH, Wilson F, Maloney JE. Phasic respiratory activity in the fetal lamb during late gestation and labour. *Respir Physiol* 1986;65:55-68.
- Berger PJ, Smolich JJ, Ramsden CA, Walker AM. Effect of lung liquid volume on respiratory performance after caesarean delivery in the lamb. *J Physiol Lond* 1996;492:905-912.
- Berger PJ, Kyriakides MA, Smolich JJ, Ramsden CA, Walker AM. Massive decline in lung liquid before vaginal delivery at term in the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:223-227.
- Blanc WA. Causes of pulmonary hypoplasia. In Elliott K, Whelan J (eds): *The fetus and independent life*. Ciba foundation symposium, 1986, London, Pitman, 1981, 332.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements. *Lancet* 1986;8:307-310.
- Bland RD, Hansen TN, Haberkern CM, Bressack MA, Hazinski TA, Raj JU, Goldberg RB. Lung fluid balance in lambs before and after birth. *J Appl Physiol* 1982;53:992-1004.
- Blott M, Greenough A, Nicolaides KH, Campbell S. The ultrasonographic assessment of the fetal thorax and fetal breathing movements in the prediction of pulmonary hypoplasia. *Early Hum Dev* 1990;21:143-151.
- Boddy K, Dawes GS, Fisher R, Pinter S, Robinson JS. Foetal respiratory movements, electrocortical and cardiovascular responses to hypoxaemia and hypercapnia in sheep. *J Physiol Lond* 1974;243:599-618.

- Boddy K, Robinson JS. External method for detection of fetal breathing in utero. *Lancet* 1971;2:1231-1233.
- Boddy K, Dawes GS. Fetal breathing. *Br Med Bull* 1975;31:3-7.
- Boddy K, Dawes GS, Fisher RL, Pinter S, Robinson JS. The effects of pentobarbitone and pethidine on foetal breathing movements in sheep. *Br J Pharmacol* 1976;57:311-317.
- Boddy K. Fetal breathing: its physiologic and clinical implications. *Hosp Pract* 1979;14:89-96.
- Boog G, Marzolf G, Ritter J, Gandar R. Study of fetal respiration by ultrasound. Correlation with gestational age and diagnosis of fetal distress. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1977;6:1091-1094.
- Boylan P, Lewis PJ. Fetal breathing in labor. *Obstet Gynecol* 1980;56:35-38.
- Boylan P, O'Donovan P, Owens OJ. Fetal breathing movements and the diagnosis of labor: a prospective analysis of 100 cases. *Obstet Gynecol* 1985;66:517-520.
- Brace RA, Wlodek ME, Cock ML, Harding R. Swallowing of lung liquid and amniotic fluid by the ovine fetus under normoxic and hypoxic conditions. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:764-770.
- Brown MJ, Olver RE, Ramsden CA, Strang LB, Walters DV. Effects of adrenaline and of spontaneous labour on the secretion and absorption of lung liquid in the fetal lamb. *J Physiol Lond* 1983;344:137-152.
- Bruner JP, Coggins T. Assessment of fetal breathing movements using three different ultrasound modalities. *J Clin Ultrasound* 1995;23:551-553.
- Bystrzycka E, Nail BS, Purves MJ. Proceedings: Central respiratory activity in the mature sheep foetus. *J Physiol Lond* 1974;236:36-37.
- Carmel JA, Friedman F, Adams FH. Foetal tracheal ligation and lung development. *Am J Diseases of Children* 1965; 109:452-456.
- Cayea PD, Grant DC, Doubilet PM, Jones TB. Prediction of fetal lung maturity: inaccuracy of study using conventional ultrasound instruments. *Radiology* 1985;155:473-475.
- Chaoui R, Taddei F, Rizzo G, Bast C, Lenz F, Bollmann R. Doppler echocardiography of the main stems of the pulmonary arteries in the normal human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:173-179.
- Chaoui R, Kalache KD, Tennstedt C, Lenz F, Vogel M. Pulmonary arterial Doppler velocimetry in fetuses with lung hypoplasia. *European Journal of Obstetrics and Reproductive Biology* 1999;84:179-185.

- Chiba Y, Utsu M, Kanzaki T, Hasegawa T. Changes in venous flow and intra tracheal flow in fetal breathing movements. *Ultrasound Med Biol* 1985;11:43-49.
- Cooper C, Mahony BS, Bowie JD, Albright TO, Callen PW. Ultrasound evaluation of the normal fetal upper airway and esophagus. *J Ultrasound Med* 1985;4:343-346.
- D'Arcy TJ, Hughes SW, Chiu WS, Clark T, Milner AD, Saunders J, Maxwell D. Estimation of fetal lung volume using enhanced 3-dimensional ultrasound: a new method and first result. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1015-1020.
- Davis ME, Potter EL. Intrauterine respiration of the human fetus. *J A M A* 1947;131:1194.
- Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, Liggins GC, Richards RT. Respiratory movements and paradoxical sleep in the foetal lamb. *J Physiol Lond* 1970;210:47-48.
- Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, Liggins GC, Richards RT. Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. *J Physiol Lond* 1972;220:119-143.
- Dawes GS. Revolutions and cyclical rhythms in prenatal life: fetal respiratory movements rediscovered. *Pediatrics* 1973;51:965-971.
- Dawes GS, Gardner WN, Johnston BM, Walker DW. Effects of hypercapnia on tracheal pressure, diaphragm and intercostal electromyograms in unanaesthetized fetal lambs. *J Physiol Lond* 1982;326:461-474.
- de Vries JI, Visser GH, Prechtl HF. The emergence of fetal behaviour. I. Qualitative aspects. *Early Hum Dev* 1982;7:301-322.
- de Vries JI, Visser GH, Prechtl HF. Fetal behaviour in early pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986;21:271-276.
- Deprest JA, Lerut TE, Vandenberghe K. Operative fetoscopy: New perspective in fetal therapy? *Prenat Diagn* 1997;17:13: 1247-1260.
- Devoe LD, Searle N, Searle J, Phillips M, Castillo RA, Saad S, Sherline DM. Computer-assisted assessment of the fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:317-321.
- Devoe LD, Castillo RA, Searle N, Searle J. Clinical significance of fetal tachypnea during antepartum biophysical testing. *Obstet Gynecol* 1987;69:187-190.
- Dickson KA, Maloney JE, Berger PJ. State-related changes in lung liquid secretion and tracheal flow rate in fetal lambs. *J Appl Physiol* 1987;62:34-38.

- Dickson KA, Harding R. Decline in lung liquid volume and secretion rate during oligohydramnios in fetal sheep. *J Appl Physiol* 1989;67:2401-2407.
- Dornan JC, Ritchie JW, Ruff S. The rate and regularity of breathing movements in the normal and growth-retarded fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:31-36.
- Duenhoelter JH, Prichtard JA. Fetal respiration. A review. *Am J Obstet Gynaecol* 1977;129:326
- Duff P, Sanders RS, Hayashi RH. Intrauterine tachypnea--a sign of fetal distress?. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:1054-1056.
- Duncan KR, Gowland PA, Freeman A, Moore R, Baker PN, Johnson IR. The changes in magnetic resonance properties of the fetal lungs: a first result and a potential tool for the non-invasive in utero demonstration of fetal lung maturation. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:122-125.
- Eik-Nes SH, Brubakk AO, Ulstein MK Measurement of human fetal blood flow. *Br Med J*, 1980;280:283-284.
- Eik-Nes SH, Marsal K, Brubakk AO, Kristofferson K, Ulstein M. Ultrasonic measurement of human fetal blood flow. *J Biomed Eng* 1982;4:28-36.
- Eik-Nes SH, Marsal K, Kristoffersen K. Methodology and basic problems related to blood flow studies in the human fetus. *Ultrasound Med Biol* 1984;10:329-337.
- Farman DJ, Thomas G, Blackwell RJ. Errors and artifacts encountered in the monitoring of fetal respiratory movements using ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1975;2:31-36.
- Feingold M, Scollins J, Cetrulo CL, Koza D. Fetal lung to liver reflectivity ratio and lung maturity. *J Clin Ultrasound* 1987;15:384-387.
- Fewell JE, Lee CC, Kitterman JA. Effects of phrenic nerve section on the respiratory system of fetal lambs. *J Appl Physiol* 1981;51:293-297.
- Fewell JE, Johnson P. Upper airway dynamics during breathing and during apnoea in fetal lambs. *J Physiol Lond* 1983;339:495-504.
- Fisk NM, Parkes MJ, Moore PJ, Hanson MA, Wigglesworth J, Rodeck CH. Mimicking low amniotic pressure by chronic pharyngeal drainage does not impair lung development in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:991-996.
- Foster JA, Curtiss SW. The regulation of lung elastin synthesis. *Am J Physiol* 1990;259:13-23.

- Fox HE, Hohler CW. Fetal evaluation by real-time imaging. *Clin Obstet Gynecol* 1977;20:339-349.
- Fox HE, Steinbrecher M, Pessel D, Inglis J, Medvid L, Angel E. Maternal ethanol ingestion and the occurrence of human fetal breathing movements. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:354-358.
- Fox HE, Moessinger AC. Fetal breathing movements and lung hypoplasia: preliminary human observations. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:531-533.
- Fox HE, Badalian SS, Timor-Tritsch IE, Marks F, Stolar CJH: Fetal upper respiratory tract function in cases of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: preliminary observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;13:164-167.
- Fox HE, Badalian SS, Fifer WP. Patterns of fetal perinasal fluid flow in cases of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:807-812.
- Francis ST, Duncan KR, Moore RJ, Baker PN, Johnson IR, Gowland PA. Non-invasive mapping of placental perfusion. *Lancet* 1998;351:1397-1399.
- Francois M, Elmaleh M, Garel C, Narcy P. Dimensions of the pharynx in function of the posture, in neonates and infants. *Arch Fr Pediatr* 1992;49:23-26.
- Fried AM, Loh FK, Umer MA, Dillon KP, Kryscio R. Echogenicity of fetal lung: relation to fetal age and maturity. *Am J Roentgenol* 1985;145:591-594.
- Galan HL, Kuehl TJ. Effects of intra-amniotic administration of Exosurf in preterm rabbit fetuses. *Obstet Gynecol* 1992;80:604-608.
- Gennser G, Hathorn M. Analysis of breathing movement in the human fetus. *Lancet* 1979; 1: :1298.
- Gennser G, Marsal K. Fetal breathing movement monitored by real-time B-mode ultrasound: basal appearance and response to challenges. *Contrib Gynecol Obst* 1979;6:66.
- Gill RW. Pulsed Doppler with B-mode imaging for quantitative blood flow measurement. *Ultrasound Med Biol* 1979;5:223-235.
- Giraud GD, Morton MJ, Reid DL, Reller MD, Thornburg KL. Effects of ductus arteriosus occlusion on pulmonary artery pressure during in utero ventilation in fetal sheep. *Exp Physiol* 1995;80:129-139.

- Gluck L, Kulovich MV, Borer RC, Jr., Brenner PH, Anderson GG, Spellacy WN. Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:440-445.
- Gluck L, Kulovich MV. Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:539-546.
- Goodman JD, Mantell CD. A second means of identifying fetal breathing movements using Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:73-74.
- Hallak M, Moise K, Jr., Lira N, Dorman KF, Smith EO, Cotton DB. The effect of tocolytic agents (indomethacin and terbutaline) on fetal breathing and body movements: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1059-1063.
- Hanson MA, Spencer JAD, Rodeck CH, Walters DV: The fetus and neonate, Vol II, Breathing. Cambridge: Cambridge University Press, 1994.
- Harding R, Johnson P, McClelland ME. Respiratory function of the larynx in developing sheep and the influence of sleep state. *Respir Physiol* 1980;40:165-179.
- Harding R, Bocking AD, Sigger JN. Upper airway resistances in fetal sheep: the influence of breathing activity. *J Appl Physiol* 1986;60:160-165.
- Harding R, Hooper SB, Han VK. Abolition of fetal breathing movements by spinal cord transection leads to reductions in fetal lung liquid volume, lung growth, and IGF-II gene expression. *Pediatr Res* 1993;34:148-153.
- Harding R 1994 Development of the respiratory system. In: Thorburn GD, Harding R, editors. *Textbook of Fetal Physiology*. Oxford: Oxford Medical Publication, 1994.
- Harding R, Hooper SB. Regulation of lung expansion and lung growth before birth. *J Appl Physiol* 1996;81:209-224.
- Harris AP, Sendak MJ, Donham RT. Changes in arterial oxygen saturation immediately after birth in the human neonate. *J Pediatr* 1986;109:117-119.
- Harstad TW, Twickler DM, Leveno KJ, Brown CE. Antepartum prediction of pulmonary hypoplasia: an elusive goal?. *Am J Perinatol* 1993;10:8-11.

- Hashim E, Lebrege JM, Chen MF, Quillen E. Reversible tracheal obstruction in fetal sheep: Effect on tracheal pressures and lung growth. *J Pediatr Surg* 1996;8:1172-1177.
- Hedrick MH, Estes JM, Sullivan KM, Bealer JF, Kitterman JA, Flake AW, Adzick NS, Harrison MR. Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero. *J Pediatr Surg* 1994;29:612-617.
- Heling KS, Kalache K, Chaoui R, Holm R, Bollmann R. Die sonographische Biometrie der fetalen Lunge - Messebenen und Referenzwerte. *Zentralbl Gynakol* 1997;119:625-632.
- Higuchi M, Hirano H, Gotoh K, Otomo K, Maki M. Relationship between the duration of fetal breathing movements and gestational age and the development of the central nervous system at 25-32 weeks of gestation in normal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31:136-140.
- Holzinger A, Trapnell BC, Weaver TE, Whitsett JA, Iwamoto HS. Intraamniotic administration of an adenoviral vector for gene transfer to fetal sheep and mouse tissues. *Pediatr Res* 1995;38:844-850.
- Hooper SB, Han VK, Harding R. Changes in lung expansion alter pulmonary DNA synthesis and IGF-II gene expression in fetal sheep. *Am J Physiol* 1993;265:403-409.
- Hooper SB, Harding R. Fetal lung liquid: a major determinant of the growth and functional development of the fetal lung. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:235-247.
- Hummler E, Barker P, Gatzky J, Beermann F, Verdumo C, Schmidt A, Boucher R, Rossier BC. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in alpha-ENaC-deficient mice. *Nat Genet* 1996;12:325-328.
- Hummler E, Barker P, Beermann F, Gatzky J, Verdumo C, Boucher R, Rossier BC. Role of the epithelial sodium channel in lung liquid clearance. *Chest* 1997;111:113S.
- Ioffe S, Jansen AH, Russell BJ, Chernick V. Respiratory response to somatic stimulation in fetal lambs during sleep and wakefulness. *Pflugers Arch* 1980;388:143-148.
- Isaacson G, Birnholz JC. Human fetal upper respiratory tract function as revealed by ultrasonography. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:743-747.



- Jansen AH, Purves MJ, Tan ED. The role of sympathetic nerves in the activation of the carotid body chemoreceptors at birth in the sheep. *J Dev Physiol* 1980;2:305-321.
- Jansen AH, Ioffe S, Russell BJ, Chernick V. Effect of carotid chemoreceptor denervation on breathing in utero and after birth. *J Appl Physiol* 1981;51:630-633.
- Jansen AH, Ioffe S, Chernick V. Effect of medullary lesions, vagotomy and carotid sinus denervation on fetal breathing. *Respir Physiol* 1993;94:265-283.
- Kalache KD, Chaoui R, Bollmann R. Doppler assessment of tracheal and nasal fluid flow during fetal breathing movements: preliminary observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997a;9:257-261.
- Kalache KD, Chaoui R, Tennstedt C, Bollmann R. Prenatal diagnosis of laryngeal atresia in two cases of congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS). *Prenat Diagn* 1997b;17:577-581.
- Kalache KD, Chaoui R, Hartung J, Wernecke KD, Bollmann R. Doppler assessment of tracheal fluid flow during fetal breathing movements in cases of congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998a;12:27-32.
- Kalache KD, Chaoui R, Mau H, Bollmann R. The upper neck pouch sign: a prenatal sonographic marker for esophageal atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b;11:138-140.
- Kalache KD, Chaoui R, Marcks B, Nguyen-Dobinsky TN, Wauer R, Bollmann R. Differentiation between human fetal breathing patterns by investigation of breathing-related tracheal fluid flow velocity using Doppler sonography. *Prenatal Diagnosis* 1999a; (im Druck)
- Kalache KD, Franz M, Chaoui R, Bollmann R. Ultrasound measurement of the diameter of the fetal trachea, larynx and pharynx throughout gestation and applicability to prenatal diagnosis of obstructive anomalies of the upper respiratory-digestive tract. *Prenatal Diagnosis* 1999b;19:211-218.
- Kalache KD, Wauer R, Mau H, Chaoui R, Bollmann R. Prognostic significance of the pouch sign in fetuses with prenatally diagnosed esophageal atresia. *American J Obstet Gynecol*. 1999c; (im Druck)
- Kelly MF, Berenholz L, Rizzo KA, Greco R, Wolfson P, Zwillenberg DA. Approach for oxygenation of the newborn with airway obstruction due to a cervical mass. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:179-182.

- Kiserud T, Rasmussen S. How repeat measurements affect the mean diameter of the umbilical vein and the ductus venosus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:419-425.
- Kitterman JA, Ballard PL, Clements JA, Mescher EJ, Tooley WH. Tracheal fluid in fetal lambs: spontaneous decrease prior to birth. *J Appl Physiol* 1979a;47:985-989.
- Kitterman JA, Liggins GC, Clements JA, Tooley WH. Stimulation of breathing movements in fetal sheep by inhibitors of prostaglandin synthesis. *J Dev Physiol* 1979b;1:453-466.
- Kitterman JA, Liggins GC, Fewell JE, Tooley WH. Inhibition of breathing movements in fetal sheep by prostaglandins. *J Appl Physiol* 1983;54:687-692.
- Kozuma S, Nemoto A, Okai T, Mizuno M. Maturation sequence of fetal breathing movements. *Biol Neonate* 1991;60 Suppl 1:36-40.
- Kuipers IM, Maertzdorf WJ, De Jong DS, Hanson MA, Blanco CE. Initiation and maintenance of continuous breathing at birth. *Pediatr Res* 1997a;42:163-168.
- Kuipers IM, Maertzdorf WJ, De Jong DS, Hanson MA, Blanco CE. The effect of hypercapnia and hypercapnia associated with central cooling on breathing in unanesthetized fetal lambs. *Pediatr Res* 1997b;41:90-95.
- Laitman JT, Reidenberg JS. Specializations of the human upper respiratory and upper digestive systems as seen through comparative and developmental anatomy. *Dysphagia* 1993;8:318-325.
- Laudy JA, Huisman TW, de Ridder MA, Wladimiroff JW. Normal fetal pulmonary venous blood flow velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:277-281.
- Laudy JA, Gaillard JL, v.d.Anker, Tibboel D, Wladimiroff JW. Doppler ultrasound imaging: a new technique to detect lung hypoplasia before birth?. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:189-192.
- Laudy JA, de Ridder MA, Wladimiroff JW. Doppler velocimetry in branch pulmonary arteries of normal human fetuses during the second half of gestation. *Pediatr Res* 1997;41:897-901.
- Laudy JA, Janssen MM, Struyk PC, Stijnen T, Wladimiroff JW. Three-dimensional ultrasonography of normal fetal lung volume: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:13-16.
- Lee A, Kratochwill A, Stümpflen L, Deutinger J, Bernaschek G. Fetal lung volume determination by three-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:588-592.

- Lewis PJ, Trudinger BJ, Mangez J. Effect of maternal glucose ingestion on fetal breathing and body movements in late pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:86-89.
- Lewis PJ, Boylan P. Alcohol and fetal breathing. *Lancet* 1979;1:388
- Liggins GC, Vilos GA, Campos GA, Kitterman JA, Lee CH. The effect of spinal cord transection on lung development in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1981a;3:267-274.
- Liggins GC, Vilos GA, Campos GA, Kitterman JA, Lee CH. The effect of bilateral thoracoplasty on lung development in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1981b;3:275-282.
- Liggins GC. Growth of the fetal lung. *J Dev Physiol* 1984;6:237-248.
- Lines A, Hooper SB, Harding R. Lung liquid production rates and volumes do not decrease before labor in healthy fetal sheep. *J Appl Physiol* 1997;82:927-932.
- Liu M, Skinner SJ, Xu J, Han RN, Tanswell AK, Post M. Stimulation of fetal rat lung cell proliferation in vitro by mechanical stretch. *Am J Physiol* 1992;263:376-383.
- Liu KZ, Dembinski TC, Mantsch HH. Rapid determination of fetal lung maturity from infrared spectra of amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:234-241.
- Lopez Ramon C. Description of human fetal laryngeal functions: phonation. *Early Hum Dev* 1996;45:63-72.
- Luks FI, Gilchrist BF, Jackson BT, Piasecki GJ. Endoscopic tracheal obstruction with an expanding device in a fetal lamb model: preliminary considerations. *Fetal Diagn Ther* 1996;11:67-71.
- Macintosh IJC, Davey DA. Chromosome aberrations induced by an ultrasonic fetal pulse detector. *Br Med J* 1970;4:92-93.
- Macklon NS, Laudy JAM, Mulder PGH, Wladimiroff JW. Behavior-state-dependent changes in human fetal pulmonary blood flow velocity waveforms. *Obstetrics and Gynecology* 1999;93:184-188.
- Maeda H, Nagata H, Tsukimori K, Satoh S, Koyanagi T, Nakano H. Prenatal evaluation and obstetrical management of fetuses at risk of developing lung hypoplasia. *J Perinat Med* 1993;21:355-361.
- Maeda K, Utsu M, Yamamoto N, Serizawa M. Echogenicity of fetal lung and liver quantified by the grey-level histogram width. *Ultrasound in Med and Biol* 1999;25:201-208.
- Magriples U, Laitman JT. Developmental change in the position of the fetal human larynx. *Am J Phys Anthropol* 1987;72:463-472.

- Maloney JE, Adamson TM, Brodecky AV, Cranage S, Lambert TF, Ritchie BC. Diaphragmatic activity and lung liquid flow in the unanesthetized fetal sheep. *J Appl Physiol* 1975;39:423-428.
- Manning F, Wyn Pugh E, Boddy K. Effect of cigarette smoking on fetal breathing movements in normal pregnancies. *Br Med J* 1975;1:552-553.
- Manning FA, Martin CB, Jr., Murata Y, Miyaki K, Danzler G. Breathing movements before death in the primate fetus (*Macaca mulatta*). *Am J Obstet Gynecol* 1979a;135:71-76.
- Manning FA, Platt LD, Sipos L. Fetal movements in human pregnancies in the third trimester. *Obstet Gynecol* 1979b;54:699-702.
- Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:787-795.
- Manning FA, Heaman M, Boyce D, Carter LJ. Intrauterine fetal tachypnea. *Obstet Gynecol* 1981;58:398-400.
- Merlet C, Hoerter J, Devilleneuve C, Tchobroutsky C. Demonstration of respiratory movements of the sheep fetus in utero. *J Physiol Paris* 1970;62 Suppl 3:416-417.
- Merz E, Wellek S, Bahlmann F, Weber G. Sonographische normkurven des fetalen knöchernen thorax und der fetalen Lunge. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995;55:77-82.
- Mitchell JM, Roberts AB, Lee A. Doppler waveforms from the pulmonary arterial system in normal fetuses and those with pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:167-172.
- Moessinger AC, Fox HE, Higgins A, Rey HR, Haideri MA. Fetal breathing movements are not a reliable predictor of continued lung development in pregnancies complicated by oligohydramnios. *Lancet* 1987;2:1297-1300.
- Moore PJ, Parkes MJ, Nijhuis JG, Hanson MA. The incidence of breathing movements of fetal sheep in normoxia and hypoxia after peripheral chemodenervation and brain-stem transection. *J Dev Physiol* 1989;11:147-151.
- Moore SM, Laitman JT. Development of the fetal upper respiratory tract during the second trimester. *Am J Phys Anthropol* 1989; 78:274-275.
- Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:101-106.

- Mulder EJ, Boersma M, Meeuse M, van der Wal M, van de Weerd E, Visser GH. Patterns of breathing movements in the near-term human fetus: relationship to behavioural states. *Early Hum Dev* 1994;36:127-135.
- Murai DT, Lee CC, Wallen LD, Kitterman JA. Denervation of peripheral chemoreceptors decreases breathing movements in fetal sheep. *J Appl Physiol* 1985;59:575-579.
- Nardo L, Hooper SB, Harding R. Lung hypoplasia can be reversed by short-term obstruction of the trachea in fetal sheep. *Pediatr Res* 1995;38:690-696.
- Natale R, Patrick J, Richardson B. Effects of human maternal venous plasma glucose concentrations on fetal breathing movements. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:36-41.
- Natale R, Nasello Paterson C, Turliuk R. Longitudinal measurements of fetal breathing, body movements, heart rate, and heart rate accelerations and decelerations at 24 to 32 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:256-263.
- Neldam S. Fetal respiratory movements: a nomogram for fetal thoracic and abdominal respiratory movements. *Am J Obstet Gynecol* 1982a;142:867-869.
- Neldam S. Fetal respiratory movements: relationship to postnatal respiratory capacity. *Am J Obstet Gynecol* 1982b;142:862-866.
- Nijhuis JG, Martin CB, Jr., Gommers S, Bouws P, Bots RS, Jongsma HW. The rhythmicity of fetal breathing varies with behavioural state in the human fetus. *Early Hum Dev* 1983;9:1-7.
- Nimrod C, Davies D, Iwanicki S, Harder J, Persaud D, Nicholson S. Ultrasound prediction of pulmonary hypoplasia. *Obstet Gynecol* 1986;68:495-498.
- Nimrod C, Clapp JL, Larrow R, D'Alton M, Persaud D. Simultaneous use of Doppler ultrasound and electromagnetic flow probes in fetal flow assessment. *J Ultrasound Med* 1989;8, 201-205.
- Olver RE, Strang LB. Ion fluxes across the pulmonary epithelium and the secretion of lung liquid in the foetal lamb. *J Physiol Lond* 1974;241:327-357.
- Olver RE, Ramsden CA, Strang LB, Walters DV. The role of amiloride-blockable sodium transport in adrenaline-induced lung liquid reabsorption in the fetal lamb. *J Physiol Lond* 1986;376:321-340.

- O'Rahilly R, Muller F. Chevalier Jackson lecture. Respiratory and alimentary relations in staged human embryos. New embryological data and congenital anomalies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93:421-429.
- O'Toole SJ, Sharma A, Karamanoukian HL, Holm B, Azizkhan RG, Glick PL. Tracheal ligation does not correct the surfactant deficiency associated with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996;31:546-550.
- Paladini D, Palmieri S, Celentano E, Guida F, Salviati M, Morra T, Martinelli P. Pulmonary venous blood flow in the human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:27-31.
- Palme Kilander C, Tunell R, Chiwei Y. Pulmonary gas exchange immediately after birth in spontaneously breathing infants. *Arch Dis Child* 1993;68:6-10.
- Papadakis K, Luks FI, De Paepe ME, Piasecki GJ, Wesselhoeft CWJ. Fetal lung growth after tracheal ligation is not solely a pressure phenomenon. *J Pediatr Surg* 1997;32:347-351.
- Patrick J, Campbell K, Carmichael L, Natale R, Richardson B. A definition of human fetal apnea and the distribution of fetal apneic intervals during the last ten weeks of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980a;136:471-477.
- Patrick J, Campbell K, Carmichael L, Natale R, Richardson B. Patterns of human fetal breathing during the last 10 weeks of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980b;56:24-30.
- Perks AM, Cassin S. The effects of arginine vasopressin and epinephrine on lung liquid production in fetal goats. *Can J Physiol Pharmacol* 1989;67:491-498.
- Petrikovsky BM, Kaplan GP, Pestrak H. The application of color Doppler technology to the study of fetal swallowing. *Obstet Gynecol* 1995;86:605-608.
- Piazzze JJ, Anceschi MM, Brancato V, Cosmi EV. Testing for fetal lung maturity. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;59:255-256.
- Pillai M, James D. Hiccups and breathing in human fetuses. *Arch Dis Child* 1990;65:1072-1075.
- Pohls UG, Rempen A. Fetal lung volumetry by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:6-12.
- Prechtl HF. The behavioural states of the newborn infant. *Brain Res* 1974;76:185-212.

- Rasanen J, Huhta JC, Weiner S, Wood DC, Ludomirski A. Fetal branch pulmonary arterial vascular impedance during the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1441-1449.
- Rasmussen K. Precision and accuracy of Doppler flow measurements. In vitro and in vivo study of the applicability of the method in human fetuses. *Scand J Clin Lab Invest* 1987;47:311-318.
- Reeves GS, Garrett WJ, Warren PS, Fisher CC. Observations of fetal lung reflectivity using real-time ultrasound. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1984;24:91-94.
- Reifferscheid W, Schmiemann R. Rönthenographischer Nachweis der intrauterinen Atembewegungen des feten. *Zentralb Gynäk* 1938;63:146.
- Richards DS, Farah LA. Sonographic visualization of the fetal upper airway. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1994;4:21-23.
- Ritchie K. The fetal response to changes in the composition of maternal inspired air in human pregnancy. *Semin Perinatol* 1980;4:295-299.
- Rizzo G, Capponi A, Chaoui R, Taddei F, Arduini D, Romanini C. Blood flow velocity waveforms from peripheral pulmonary arteries in normally grown and growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:87-92.
- Roberts AB, Griffin D, Mooney R, Cooper DJ, Campbell S. Fetal activity in 100 normal third trimester pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:480-484.
- Roberts AB, Mitchell JM. Direct ultrasonographic measurement of fetal lung length in normal pregnancies and pregnancies complicated by prolonged rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1560-1566.
- Roodenburg PJ, Wladimiroff JW. Fetal breathing and body movement in relation to maternal meals in normal and insulin-dependent pregnancies. *J Perinat Med* 1981;9 Suppl 1:149-150.
- Ruckebusch Y. Development of sleep and wakefulness in the foetal lamb. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;32:119-128.
- Salvesen KA, Bakketeig LS, Eik-Nes SH, Undheim JO, Okland O. Routine ultrasonography in utero and school performance at age 8-9 years. *Lancet* 1992;339:85-89.
- Scarpelli EM, Condorelli S, Cosmi EV. Lamb fetal pulmonary fluid. I. Validation and significance of method for determination of volume and volume change. *Pediatr Res* 1975;9:190-195.

- Schmalisch G, Wauer RR. Dimensionierung des Hintergrundflows bei der Ventilationsmessung von Neugeborenen und Säuglingen mittels Flow-Through-Technik. *Pneumologie* 1995;49(8):461-455
- Schreyer P, Caspi E, Natan NB, Tal E, Weinraub Z. The predictive value of fetal breathing movement and Bishop score in the diagnosis of "true" preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:886-889.
- Sival DA, Visser GH, Prechtl HF. The relationship between the quantity and quality of prenatal movements in pregnancies complicated by intra-uterine growth retardation and premature rupture of the membranes. *Early Hum Dev* 1992a;30:193-209.
- Sival DA, Visser GH, Prechtl HF. Fetal breathing movements are not a good indicator of lung development after premature rupture of membranes and oligohydramnios--a preliminary study. *Early Hum Dev* 1992b;28:133-143.
- Snyder FF, Rosenfeld M. breathing of amniotic fluid as a normal function of fetal respiration. *Proc Soc exper Biol med* 1937;36:45.
- Sohn C, Stolz W, Bastert G, von Fournier D. Die sonographische Diagnostik der fetalen Lungenreife - eine neue Methode. *Zentralbl Gynakol* 1992;114:238-243.
- Stark RI, Daniel SS, Kim YI, Leung K, Rey HR, Tropper PJ. Patterns of development in fetal breathing activity in the latter third of gestation of the baboon. *Early Hum Dev* 1993;32:31-47.
- Stoeckel W, Lehrbuch der Geburtshilfe. 13. Auflage 1961.
- Strang LB. Fetal lung liquid: secretion and reabsorption. *Physiol Rev* 1991;71:991-1016.
- Sylvester KG, Yang EY, Darell LC, Cromblehome TM, Adzick NS. Fetoscopic gene therapy for congenital lung diseases. *J Pediatr Surg* 1997;32:964-969.
- Thaler I, Goodman JD, Dawes GS. Effects of maternal cigarette smoking on fetal breathing and fetal movements. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:282-287.
- Themis M, Schneider H, Kiserud T, Cook T, Adebakin S, Jezzard S, Forbes S, Hanson MA, Pavirani A, Rodeck C, Coutelle C. Successful expression of  $\beta$ -galactosidase and factor IX transgenes in fetal and neonatal sheep after ultrasound-guided percutaneous adenovirus vector administration into the umbilical vein. *Gene Therapy* 1999;6:1239-1248 .



- Thom J, Perks AM. The effects of furosemide and bumetanide on lung liquid production by in vitro lungs from fetal guinea pigs. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:1131-1135.
- Timor Tritsch IE, Dierker LJ, Hertz RH, Deagan NC, Rosen MG. Studies of antepartum behavioral state in the human fetus at term. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:524-528.
- Timor Tritsch IE, Dierker LJ, Jr., Hertz RH, Chik L, Rosen MG. Regular and irregular human fetal respiratory movement. *Early Hum Dev* 1980;4:315-324.
- Trudinger BJ, Lewis PJ, Mangez J, O'Connor E. Fetal breathing movements in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:662-667.
- Trudinger BJ, Lewis PJ, Petit B. Fetal breathing patterns in intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1979a;86:432-436.
- Trudinger BJ, Gordon YB, Grudzinskas JG, Hull MG, Lewis PJ, Arrans ME. Fetal breathing movements and other tests of fetal wellbeing: a comparative evaluation. *Br Med J* 1979b;2:577-579.
- Trudinger BJ, Cook CM. The fetal breath cycle. *Early Hum Dev* 1990;21:181-191.
- Trudinger BJ, Knight PC. Fetal age and patterns of human fetal breathing movements. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:724-728.
- van Eyck J, van der Mooren K, Wladimiroff JW. Ductus arteriosus flow velocity modulation by fetal breathing movements as a measure of fetal lung development. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:558-566.
- van Vliet MA, Martin CB, Jr., Nijhuis JG, Prechtl HF. The relationship between fetal activity and behavioral states and fetal breathing movements in normal and growth-retarded fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:582-588.
- Vilos GA, Liggins GC. Intrathoracic pressures in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1982;4:247-256.
- Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ. Fetal breathing as a predictor of infection in premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1986;67:813-817.
- Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Nochimson DJ, Pinette MG, Petrikovsky BM. Comparison of six different ultrasonographic methods for predicting lethal fetal pulmonary hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:606-612.

- Vyas H, Milner AD, Hopkins IE. Intrathoracic pressure and volume changes during the spontaneous onset of respiration in babies born by cesarean section and by vaginal delivery. *J Pediatr* 1981;99:787-791.
- Wallace MJ, Hooper SB, Harding R. Regulation of lung liquid secretion by arginine vasopressin in fetal sheep. *Am J Physiol* 1990;258:R104-R111.
- Wigglesworth JS, Desai R. Effect on lung growth of cervical cord section in the rabbit fetus. *Early Hum Dev* 1979;3:51-65.
- Wigglesworth JS, Desai R. Use of DNA estimation for growth assessment in normal and hypoplastic fetal lungs. *Arch Dis Child* 1981;56:601-605.
- Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian HL, Holm BA. Contributions by individual lungs to the surfactant status in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res* 1997;41:686-691.
- Wilson JM, DiFiore JW, Peters CA. Experimental fetal tracheal ligation prevents the pulmonary hypoplasia associated with fetal nephrectomy: possible application for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1993;28:1433-1439.
- Wladimiroff JW. Predicting pulmonary hypoplasia: assessment of lung volume or lung function or both? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:164-166.
- Wolff F, Bolte A. Der Stellenwert der pränatalen lungenreifung. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990;50:171-176.
- Wolfson VP, Laitman JT. Ultrasound investigation of fetal human upper respiratory anatomy. *Anat Rec* 1990;227:363-372.
- Wyse LJ, Petrikovsky BM, Schneider E, Jornsay D, Baig S. Use of color Doppler to study the breathing patterns of fetuses of mothers with diabetes. *J Matern Fetal Med* 1996;5:174-181.
- Yarkoni S, Hobbins JC. Intrapartum fetal activity. *J Perinat Med* 1987;15:316-322.
- Yoshimura S, Masuzaki H, Miura K, Muta K, Gotoh H, Ishimaru T. Diagnosis of fetal pulmonary hypoplasia by measurement of blood flow velocity waveforms of pulmonary arteries with Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynaecol* 1999;180:441-446.

# CURRICULUM VITAE

## PERSÖNLICHE ANGABEN

Name: Kalache, Dr. med.  
Vornamen: Karim Djaffar  
Geburtsdatum, Geburtsort: 27 September 1963, Berlin  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: Ledig

## HOCHSCHULREIFE UND STUDIUM

28 Juni 1982: Abitur mathematische Fachrichtung bestanden in Algier, Algerien.  
  
1982-88: Medizinstudium am Institut für Medizinische Wissenschaften der Universität Algier, Algerien.  
  
9 November 1988: Diplom *Docteur en Medecine* der Universität Algier, Algerien.

## FACHARZTAUSBILDUNG

1989-90: Arzt im Praktikum am Institut für Transfusionsmedizin des DRK-Blutspendedienst des Universitäts-Krankenhaus Benjamin Franklin, Berlin (Leiter Prof. Dr. E. Gosrau).  
  
1990-96: Facharztausbildung an der Universitäts-Frauenklinik Charité (Leiter: Prof. Dr. H. Bayer bis 1992; Prof. Dr. H. U. Lau bis 1996; Prof. Dr. W. Lichtenegger seit 1996).  
  
17 Januar 1996: Erwerb des Facharztes für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Berlin.

## DISSERTATION / HABILITATION

- 11 März 1994: Verteidigung der Dissertation an der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin. Thema: Die kongenitale Zwerchfellhernie Eine retrospektive Analyse prä- und postnataler Daten.
- 17 Oktober 2000: Verteidigung der Habilitation an der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin. Thema: Dopplersonographische Untersuchung der intratrachealen Lungenflüssigkeitsdynamik zur Prognoseeinschätzung bei Feten mit Lungenhypoplasie

## SPEZIELLE AUSBILDUNG

- 1996-98: Facharzt an der Abteilung für Pränatale Medizin der Universitätsklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Campus Charité Mitte (Leiter Prof. Dr. R. Bollmann).
- April 1998: Eingruppierung in der DEGUM-Stufe II.
- Juli 1999 - Juli 2000: *Sub-speciality Trainee in Fetal Medicine* am *Department of Obstetrics and Gynaecology, University College London Medical School; London* (Leiter Prof. CH. Rodeck).

## AUSLANDSAUFENTHALT / FORSCHUNGSTÄTIGKEIT

- 1996-98: Leiter des Teilvorhabens "Fetale Atem-Bewegungen" im Rahmen des Bundes-Ministerium für Bildung und Forschung gefördertes Forschungsprojektes "Perinatale Lunge".
- Januar 1999-Juni 1999: *Research Fellowship* am *Department of Fetal and Neonatal Physiology, University College London Medical School; London* (Leiter Professor M. A. Hanson).

**PREISE / EHRUNGEN**

Preisträger der Dres. Haackert-Stiftung zur Förderung der Pränatalen Medizin für das Jahr 2001

**AKTUELLE TÄTIGKEIT**

Seit dem 4 April 1996: Wissenschaftlicher Mitarbeiter im  
Beamtenverhältnis auf Zeit (C1) an der  
Universitätsklinik für Geburtshilfe und  
Frauenheilkunde, Campus Charité Mitte.